

ACTION DE LA VAGOTONINE

SUR LA

TENEUR DU SANG EN HÉMATIES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 23 Juin 1939

POUR OBTENIR LE GRADE DE
Docteur en Médecine

PAR

BONNOT Emile-Jules-Charles

Né le 16 Novembre 1913, à Mandeure (Doubs)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE : {
MM. SANTENOISE, professeur *Président*
MERKLEN, professeur. .. }
DROUET, professeur. } *Juges*
FLORENTIN, agrégé. }

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties de l'enseignement médical

IMPRIMERIE A. TOLLARD
2-4, Rue de Maréville, 2-4
NANCY-LAXOU

1939

ACTION DE LA VAGOTONINE

SUR LA

TENEUR DU SANG EN HÉMATIES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 23 Juin 1939

POUR OBTENIR LE GRADE DE
Docteur en Médecine

PAR

BONNOT Emile-Jules-Charles

Né le 16 Novembre 1913, à Mandeure (Doms)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :	{	MM. SANTENOISE, professeur <i>Président</i>	{	<i>Juges</i>
		MERKLEN, professeur. ..		
		DROUET, professeur.		
		FLORENTIN, agrégé.		

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties de l'enseignement médical

IMPRIMERIE A. TOLLARD
2-4, Rue de Maréville, 2-4
NANCY-LAXOU

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

Doyen: M. L. SPILLMANN, C $\star$, I $\odot$.

Professeurs honoraires: MM. NICOLAS, $\star$, I $\odot$; WEISS, O $\star$, I $\odot$;
BOUIN, O $\star$, I $\odot$; ANCEL, $\star$, I $\odot$; GARNIER, $\star$, I $\odot$;
DUFOUR, $\star$, I $\odot$; HOCHÉ, O $\star$, I $\odot$; FRELICH, $\star$, I $\odot$;
LAMBERT, $\star$, I $\odot$; JACQUES, $\star$, I $\odot$; ANDRÉ, O $\star$, I $\odot$.

Professeurs:

Clinique des mal. syph. et cutanées.	M. L. SPILLMANN, C $\star$, I $\odot$.
Clinique obstétricale et Accouchem.	M. A. FRUHHINSHOLZ, O $\star$, I $\odot$.
Histologie	M. R. COLLIN, O $\star$, I $\odot$.
Anatomie descriptive	M. M. LUCIEN, O $\star$, I $\odot$.
Clinique médicale	M. L. RICHON, $\star$, I $\odot$.
Chimie médicale	M. H. ROBERT, $\star$, I $\odot$.
Clinique médicale	M. M. PERRIN, $\star$, I $\odot$.
Hygiène et médecine sociales	M. J. PARISOT, C $\star$, I $\odot$, C. S. P.
Clinique chirurgicale	M. HAMANT, $\star$, I $\odot$.
Clinique ophtalmologique	M. P. JEANDELIZE, $\star$, I $\odot$.
Physiologie	M. SANTENOISE, $\star$, I $\odot$, A $\odot$.
Clinique des maladies des enfants.	M. L. CAUSSADE, $\star$, I $\odot$.
Bactériologie et parasitologie méd..	M. DE LAVERGNE, O $\star$, I $\odot$.
Pathologie générale et méd. expér.	M. SIMONIN, I $\odot$.
Clinique gynécologique	M. BINET, $\star$, I $\odot$.
Pathologie chirurgicale	M. BARTHÉLEMY, $\star$, I $\odot$.
Anatomie pathologique	M. WATRIN, $\star$, I $\odot$.
Hydrologie	M. L. MERKLEN, $\star$, I $\odot$.
Médecine légale	M. MUTEL, $\star$, I $\odot$.
Thérapeutique	M. DROUET, I $\odot$.
Professeurs sans chaire	{ M. L. JOB, $\star$, I $\odot$.
	{ M. G. LAMY, $\star$, I $\odot$.

Chargés de cours complémentaires:

Clinique des maladies tuberculeuses.	{ M. P. SIMONIN, I $\odot$, prof.
Thérapeutique chirurg. et tech. opér.	M. ABEL, $\star$, I $\odot$, agrégé.
Clinique des maladies contagieuses	M. GUILLEMIN, $\star$, I $\odot$, C. S. P., agrégé.
Clinique des vieillards	M. DE LAVERGNE, O $\star$, I $\odot$, prof.
Médecine opératoire	M. DROUET, I $\odot$, professeur.
Electrothérapie et radiologie	M. BARTHÉLEMY, $\star$, I $\odot$, prof.
Accouchements (cours théorique) .	M. LAMY, $\star$, I $\odot$, ch. de c., p. sans ch.
Obstétrique	M. JOB, $\star$, I $\odot$, prof. sans chaire.
Clinique et propédeutique chirurg.	M. VERMELIN, $\star$, I $\odot$, agrégé.
Clinique et propédeut. chir. infantile	M. CHALNOT, agrégé.
Clinique propédeutique médicale ..	M. BODART, A $\odot$, agrégé.
Pathologie interne	M. KISSEL, agrégé.
Clinique des maladies mentales ..	M. ABEL, $\star$, I $\odot$, agrégé.
Education physique ⁽¹⁾	M. HAMEL, $\star$, docteur.
Clinique neurologique ⁽¹⁾	M. L. MERKLEN, $\star$, I $\odot$, prof.
Clinique O.-R.-L.	M. MICHON, $\odot$, docteur.
Parasitologie	M. AUBRIOT, $\odot$, docteur.
	M. DOMBRAY, $\odot$, docteur.

Agrégés en exercice:

MM.
FLORENT, A $\odot$.
BODART, A $\odot$.
CHALNOT.

MM.
WOLFF, A $\odot$.
MELNOTTE, O $\star$.
VERMELIN, $\star$, I $\odot$.

MM.
GUILLEMIN, $\star$, I $\odot$, C. S. P.
ABEL, $\star$, I $\odot$.
KISSEL.

Agrégés libres:

MM. G. GROSS, $\star$, I $\odot$; S. RÉMY, I $\odot$; BUSQUET, I $\odot$;
M. E. TRIBOLET, I $\odot$, Secrétaire.

⁽¹⁾ Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.



A TOUS MES MAITRES.

A MES PARENTS.

A MES AMIS.

A mon Maître et Président de Thèse,

M. le Professeur D. SANTENOISE,

Professeur de Physiologie,
Inspecteur général des Services administratifs
aux ministères de l'Intérieur et de la Santé publique,
Décoré de la Médaille militaire,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

A mes juges :

M. le Professeur L. MERKLEN,

Professeur d'Hydrologie et de Climatologie,
Directeur d'Education physique de l'Université
de Nancy,
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Officier de l'Instruction publique.

M. le Professeur L. DROUET,

Professeur de Thérapeutique,
Chargé de cours complémentaires à la Clinique
des Vieillards,
Officier de l'Instruction publique.

M. le Professeur agrégé A. FLORENTIN,

Directeur du Centre anticancéreux.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

SERMENT

Sur ma conscience, en présence de mes Maîtres et de mes Condisciples, je jure d'exercer la Médecine suivant les lois de la morale et de l'honneur et de pratiquer scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades, mes confrères et la Société.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AVANT-PROPOS

Nous considérons comme un grand honneur d'avoir été admis dans son laboratoire par M. le professeur Santenoise, et c'est une grande joie pour nous de pouvoir ici l'en remercier et l'assurer de notre respectueuse gratitude.

M. le professeur Santenoise fut toujours pour nous un maître bienveillant. Il sait communiquer aux travaux de son laboratoire, même les plus modestes, un aspect qui les rend captivants, par les conséquences qu'il en laisse entrevoir et par le sentiment que l'on a de collaborer à une belle et grande œuvre.

La thèse que nous présentons, et qu'il a bien voulu présider, est l'exposé d'une partie des importants travaux qui se poursuivent sans relâche sous sa direction. Il a bien voulu nous en confier la publication, et nous sommes heureux de cette marque de confiance.

Il peut être assuré que l'un des souvenirs les plus agréables de notre vie universitaire restera celui de notre trop court passage dans son laboratoire.

Nous sommes particulièrement flatté que MM. les professeurs Merklen, Drouet et Florentin, dont on connaît les importants travaux scientifiques, aient accepté de constituer le jury de cette thèse.

Que tous les collaborateurs du professeur Sante-noise soient assurés de notre indéfectible amitié :

M^{me} Santenoise, M^{lle} Bonnet, M^{lle} Stahl,

MM. les professeurs agrégés Franck et Grandpierre,

M. le médecin-capitaine Grognot et M. Stankoff.

Nous avons été de suite séduit par l'esprit de franche camaraderie qui a toujours régné entre les collaborateurs du Maître, d'où tout pédantisme était banni et où l'on se sentait de suite admis et aidé. Nous resterons de cœur et d'âme avec l'équipe des amis connus et inconnus qui constitueront le « labo ». Certains d'entre eux seront, sans doute, des professeurs éminents. Nous faisons pour eux les vœux les plus sincères et leur adressons nos cordiales félicitations.

Parmi ceux-ci, nous devons une gratitude particulière à M. le professeur agrégé Grandpierre, qui nous a prodigué ses conseils et beaucoup aidé dans l'élaboration de ce travail. Nous sommes heureux de le reconnaître.

Nous ne voulons pas terminer sans assurer nos professeurs de l'Ecole de Médecine de Besançon, et principalement ceux dans les services desquels nous avons été interne, d'un souvenir tout particulier.

Nous tenons également à remercier ici tous ceux qui nous ont aidé et tout particulièrement nos parents, simples ouvriers, dont les sacrifices et l'abnégation nous ont permis de mener à bonne fin nos études.

INTRODUCTION

L'étude de certains faits cliniques et expérimentaux semble prouver que le pancréas joue un rôle très important dans la régulation physiologique de l'hématopoïèse.

Certaines lésions de cet organe ont leur répercussion sur la teneur du sang en hématies. Dans les cas de diabète par exemple, quelques auteurs, comme Lega, ont signalé une diminution du nombre des hématies par unité de volume du sang. Chez les sujets atteints de pancréatite, on a pu aussi constater, comme le rapporte Brugsh, une modification sanguine en ce sens. Expérimentalement, L. Binet, Brocq et Ungar en 1929, ayant créé une pancréatite hémorragique par injection de bile dans le canal de Wirsung, notèrent que, dans les premiers jours qui suivent cette intervention, le nombre des hématies s'élève. par suite, d'après ces auteurs, d'une concentration de la masse sanguine due à une ingestion insuffisante d'eau. Dans les jours suivants, une anémie importante succède à cette polyglobulie transitoire.

L'étude de la teneur du sang en globules rouges chez l'animal dépancréaté ne semble pas, jusqu'à ce jour, avoir fait l'objet d'études systématiques.

Avant la découverte de l'insuline, en effet, il était impossible de maintenir en survie prolongée l'animal sur lequel cette intervention avait été tentée.

Cependant, dès 1913, et donc avant que fût connue cette hormone, Pavlow, dans la thèse de Kharkoff, rapportant 13 cas de chiens pancréatectomisés, conclut qu'après cette opération on observe une concentration du sang par déshydratation avec une augmentation proportionnelle du nombre des globules rouges par millimètre cube. Toutefois, la valeur globulaire était diminuée.

Kozawa, en 1919, apporta des conclusions analogues, et prétendit qu'après cette intervention le nombre des hématies peut s'accroître de 50 %.

Toutefois, en raison des modifications profondes que cette opération apporte au milieu humoral de l'animal, ces observations sont sujettes à de nombreuses critiques.

Après la découverte de l'insuline, les études d'animaux dépancréatés et maintenus en survie grâce à cette hormone paraissent établir qu'il se produit en général une diminution du nombre des hématies. Il faut cependant remarquer que les résultats obtenus par les différents expérimentateurs sont loin d'être concordants.

Nitzescu et Mangiuca, en 1924, n'observèrent dans ces conditions aucune variation dans le nombre des hématies chez le chien pancréatectomisé.

Mayer-Bisch et Bock, en 1927, constatèrent dans quinze expériences poursuivies sur des chiens, une diminution du nombre des hématies ainsi que du taux de l'hémoglobine.

Loubatières, en 1934, observa également une anémie nette chez trois chiens en expérience dans le laboratoire de Hédon.

L'un d'eux, dépancraté, était porteur d'une greffe sous-cutanée suivant la technique de cet auteur.

Les deux autres, dépancratés en un seul temps, avaient été traités à l'insuline jusqu'à cicatrisation totale de la plaie abdominale. A ce moment, leur état de santé étant satisfaisant, les injections d'insuline étaient supprimées. Leur mort est survenue au bout d'une quinzaine de jours. A la période de cachexie prémortelle, le nombre de leurs hématies était voisin de 3.000.000.

..

Les injections d'extraits pancréatiques semblent également capables de modifier la teneur du sang en globules rouges.

Arloing, Josserand et Charachon, en 1929, démontrèrent que l'injection intraveineuse d'extrait pancréatique obtenu par macération hydro-alcoolique de la glande broyée, mélangé de quelques gouttes de bile,

déterminait chez le lapin une polyglobulie transitoire suivie d'anémie, le phénomène étant susceptible de se renouveler à la suite d'injections ultérieures.

Lorsqu'eût été découverte et isolée la première hormone pancréatique connue, l'insuline, nombreux furent les auteurs qui étudièrent l'action de celle-ci sur la teneur du sang en éléments figurés.

Banting et Best (1922) n'observèrent aucune variation du nombre des hématies sous l'influence celle-ci.

Nitzescu et Mangiuca (1924) confirmèrent ces résultats chez le chien, le lapin et l'homme.

D'autres auteurs observèrent une diminution du nombre des hématies.

Haldane et Kay (1924) signalèrent dans ces conditions une diminution de l'ordre de 15 %.

J. Iwai (1927), tout en confirmant ces résultats, signala que le nombre des hématies se rétablissait par la suite à son taux normal.

Mazzocco et Morera, en 1929, constatèrent eux aussi une diminution importante du nombre des globules rouges, avec augmentation de l'extrait sec chez le lapin.

Ces résultats reçurent confirmation de Beloussow en 1931, et corroborent ceux de Schmidt et Sraatschian (1927).

D'autres auteurs, et en particulier Lewine et Kolars en 1924, signalèrent une augmentation du nombre des globules rouges parallèle à la déshydratation du sang due à la diminution de la glycémie.

Drabkin et Edwards (1924), Olmsted et Taylor (1924) confirmèrent ces résultats.

Des essais furent tentés en clinique de l'application de l'insuline au traitement des anémies, employée soit seule, soit associée à une transfusion de sang selon la méthode de Walinski; L. Varga, en 1929, signale avoir obtenu de bons résultats dans huit cas d'anémie pernicieuse chez lesquels le foie de veau s'était montré totalement inopérant.

Si la méthode de Walinski a donné quelques bons résultats entre les mains de P.-E. Weill, d'autres auteurs, et Rathery en particulier, n'en obtinrent que des résultats négatifs.

En présence de ces conclusions contradictoires, une série de recherches fut entreprise dans le laboratoire du Professeur Santenaise, dans le but de déterminer les modifications survenant dans le sang sous l'influence des hormones pancréatiques.

On s'est demandé en effet si la discordance des résultats rapportés par les différents expérimentateurs ne provenait pas de l'emploi par ceux-ci de produits impurs, renfermant outre l'insuline, d'autres substances d'origine pancréatique et en particulier une autre hormone, la vagotonine, dont la présence était fréquente, ainsi que l'a démontré le Professeur Santenaise, dans certains échantillons insuliniens alors utilisés.

La vagotonine est une hormone pancréatique découverte par le Professeur Santenaise et étudiée, particulièrement dans son laboratoire, depuis 1925.

M. Santenoise, M^{lle} Brieu et Fuchs, M. Stankoff mirent au point une technique de laboratoire permettant de séparer les deux hormones pancréatiques et de préparer une vagotonine pure à côté d'une insuline parfaitement exempte de celle-ci.

Le caractère hormonal de la vagotonine fut mis en évidence dans la thèse de Cl. Nettle.

Nous ne pouvons exposer ici tous les arguments qui militent en faveur de ce titre d'hormone.

Cette substance est, avons-nous dit, extraite du pancréas.

De nombreuses expériences effectuées au laboratoire par MM. D. Santenoise, L. Merklen, C. Franck, R. Grandpierre et M. Vidacovitch établissent que l'ablation du pancréas est suivie de modification de l'activité réflexe vagale exactement inverses de celles qui sont provoquées par l'administration de vagotonine et que le pancréas déverse dans la circulation une substance qui exerce sur l'activité réflexe vagale des effets identiques à ceux de la vagotonine, effets qui ne peuvent être attribués à l'insuline.

Elle est active à doses très faibles et provoque chez le lapin, le chien et le cobaye des effets identiques.

Elle semble aussi indispensable à la survie de l'animal dépancréaté que l'insuline.

De formule brute C 49 %, H 7,9 %, N 14,4 %, S 2,1 %, O 26 %, elle se présente sous forme d'une poudre blanche, amorphe, soluble dans l'eau.

Les voies d'absorption de cette hormone sont les voies intramusculaire, sous-cutanée, intraveineuse, et même la voie entérale.

Son administration est suivie d'une augmentation du tonus et de l'excitabilité parasympathique, ainsi que d'une diminution du tonus et de l'excitabilité sympathique. Elle semble avoir de multiples actions : sur le milieu humoral, la ventilation pulmonaire, le tissu hépatique et les glandes endocrines.

Divers travaux effectués au laboratoire du Professeur Santenoise, particulièrement par MM. R. Grandpierre et P. Grognot, et en clinique par M. Drouet ont montré que la vagotonine pouvait aussi jouer un rôle sur la teneur du sang en hématies. Et c'est peut-être à la présence simultanée de ces deux hormones dans certains extraits pancréatiques qu'il faut attribuer les résultats obtenus par les auteurs qui ont signalé que l'injection d'insuline était suivie d'une augmentation du nombre des globules rouges, tandis que d'autres employant des insulines purifiées n'ont pas aperçu de modifications de la teneur du sang en hématies.



Pour tenter d'élucider cette importante question ainsi que le rôle de la vagotonine dans la teneur du sang en hématies, divers travaux ont été exécutés au laboratoire du Professeur Santenoise.

Sur son conseil, nous présentons ici ces travaux auxquels nous avons participé.

Pour cet exposé, nous les diviserons en trois parties :

CHAPITRE I. — *Action de la vagotonine sur la teneur du sang en hématies chez l'animal normal.*

- 1) Lapins.
- 2) Cobayes.
- 3) Chiens.

CHAPITRE II. — *Action de la vagotonine sur la teneur du sang en hématies chez des sujets en état d'hypoglobulie.*

Expérimentale :

- 1) Par hémorragie (ponctions cardiaques).
- 2) Saturnine (céruse et acétate de plomb).

Clinique :

- 1) Etats anémiques légers et moyens.
- 2) Anémie sévère post-hémorragique.
- 3) Anémies pernicieuses progressives.

CHAPITRE III. — *Preuves de l'action physiologique de la vagotonine sur la teneur du sang en hématies.*

- 1) Effets des injections d'insuline parfaitement purifiée.
 - 2) Etude de la teneur du sang en hématies chez l'animal dépancréaté soumis à des injections d'insuline soit seule, soit associée à la vagotonine.
-

CHAPITRE PREMIER

Étude de l'Action de la Vagotonine sur la Teneur du Sang en Hématies chez l'Animal normal

TECHNIQUES

Pour obtenir des résultats comparables entre eux, nous avons employé rigoureusement les mêmes techniques au cours des différents examens.

Ceux-ci ont été faits pour les numérations globulaires à l'aide de *l'hématimètre de Malassez*. Nous avons toujours employé pour le même animal la même pipette à dilution et la même cellule.

Le liquide dans lequel était opérée la dilution était de composition suivante :

SO ⁴ Na ²	5 cc.
Formol de commerce à 40 %	1 cc.
H ² O	Q. S. 100 cc.

Pour la recherche du taux de l'hémoglobine, nous avons fait usage de *l'hémoglobininètre de Sahli*.

Ces mesures sont trop classiques pour que nous songions à nous appesantir sur leur technique propre.

La recherche des hématies granulo-filamenteuses a été effectuée selon la *méthode de Widal Abrami et Brulé* :

On reçoit quelques gouttes de sang dans un tube à centrifuger contenant la solution suivante :

Eau salée à 1 %	1 cc.
Oxalate de potasse à 2 %	1 cc.
Bleu polychrome	XX gouttes

Puis on centrifuge. Le culot globulaire émulsionné avec une pipette est étalé sur la lame et desséché. On examine à l'immersion.

Les mesures relatives à un même animal pendant toute la durée de l'expérience ont toujours été effectuées par le même expérimentateur, faisant contrôler régulièrement ses résultats par un autre opérateur.

De minutieuses précautions furent prises par ailleurs pour que les différents échantillons du sang prélevé fussent bien comparables entre eux :

Les animaux utilisés étaient sains, non parasités et faisaient, en cours d'expérience, l'objet d'une constante surveillance.

Ils étaient séparés de leurs congénères et enfermés dans des cages individuelles ou des box maintenus en parfait état de propreté.

Chaque animal restait plusieurs jours au repos depuis son arrivée au clapier ou au chenil, en vue de lui permettre de s'acclimater aux changements survenus dans son existence. Ensuite seulement on procédait aux premières mesures. Chaque sujet, avant toute expérience, était soumis à plusieurs prises de sang en vue de vérifier la stabilité du nombre de ses hématies.

Ce prélèvement s'opère par ponction de la veine marginale de l'oreille chez le lapin, d'une veine collatérale chez le chien, et par section de l'extrémité de l'oreille chez le cobaye.

Le lapin était immobilisé dans une caisse en bois construite spécialement, munie d'un trou par où passe la tête, pour éviter toute agitation.

La ponction est pratiquée à l'aide d'une aiguille très effilée, une aiguille émoussée en effet, et surtout chez le lapin, irrite les tuniques vasculaires et crée de ce fait une vaso-constriction locale et par là une modification dans la répartition des éléments figurés. C'est pour une raison analogue que nous avons rejeté l'emploi de produits irritants, tels que le xylol, dont usent certains expérimentateurs, qui crée une vaso-dilatation rendant plus facile la ponction veineuse. On a toujours laissé s'écouler quelques gouttes de sang avant d'effectuer la prise.

Les modifications de la composition du sang sous l'influence de la digestion ont été éliminées de la façon suivante : la prise de sang était effectuée à 15 heures et ce n'est que vers 17 heures que le sujet recevait sa ration alimentaire. Celle-ci, en particulier, restait iden-

tique, tant en qualité qu'en quantité, durant toute la durée de l'expérience. Les animaux recevaient en outre à boire à leur suffisance, une gamelle d'eau propre était en permanence à leur portée.

L'expérience terminée, les sujets étaient le plus souvent sacrifiés et autopsiés.

Comme ces techniques sont communes aux lapins, aux cobayes et aux chiens en expérience, nous avons cru préférable de les grouper ici en un paragraphe distinct.

I. - Étude de l'Action de la Vagotonine sur la Teneur du Sang en Hématies chez le Lapin normal ⁽¹⁾

Les premières expériences ont été tentées sur le lapin.

Tous les sujets étaient sains et neufs.

Les prises de sang et les numérations étaient faites suivant les techniques et avec les précautions que nous venons d'indiquer et sur lesquelles nous ne reviendrons pas.

Chaque lapin recevait quotidiennement une injection sous-cutanée de vagotonine, dissoute soit dans du sérum physiologique stérilisé, soit dans de l'eau distillée parfaitement aseptique conservée en ampoules.

Les doses employées ont été de 3, 2, 1 et même un demi-milligramme de cette hormone par kilo de l'animal. Ces doses, même les plus fortes, ont été très facilement supportées.

Les expériences portent sur 28 lapins.

(1) Cf. GRANDPIERRE et GROGNOT. *C. R. Soc. Biol.* 1936. CXXI, p. 398.

Nous diviserons l'étude des modifications de la teneur de leur sang en hématies sous l'influence de la vagotonine en quatre parties.

1) D'abord l'étude du début du phénomène, durant les trois jours qui suivent la première injection de vagotonine. Cette partie revêt une très grande importance, aussi lui donnons-nous une place à part.

2) Ensuite nous suivrons les modifications des numérations des hématies à la suite d'injections quotidiennes de cette hormone.

3) Nous étudierons la stabilité de la polyglobulie obtenue.

4) Nous examinerons la question de l'apparition dans le sang des hématies granulo-filamenteuses.

5) Nous tirerons ensuite les conclusions de cette étude.

Étude du Début du Phénomène

La première question qui se pose à l'esprit de l'expérimentateur est la suivante : la vagotonine a-t-elle une action immédiate sur la teneur du sang en hématies ?

A titre d'exemple, quatre expériences vont répondre à cette question.

Dans celles-ci, le sujet est examiné dans les heures

et les jours qui suivent immédiatement l'injection de cette hormone.

Exemple I. — Lapin n° 1.

19 janv.	à 16 h.	: 5.360.000 globules rouges
—	à 17 h. 30.	: injection sous-cutanée de vagotonine, 3 mmgr. par kilo.
—	à 18 h. 30	: 5.340.000 globules rouges
20 —	injection de vagotonine.	
21 —		5.650.000 globules rouges

Exemple II. — Lapin n° 2.

19 janv.	à 16 h. 30	: 5.170.000 globules rouges
—	à 17 h. 30	: injection sous-cutanée de vagotonine, 3 mmgr. par kilo.
—	à 18 h. 45	: 5.160.000 globules rouges
20 janvier	injection de vagotonine.	
21 —		5.325.000 globules rouges

Exemple III. — Lapin n° 11.

17 juin		4.900.000 globules rouges
—	injection sous-cutanée de vagotonine, 2 mmgr. par kilo.	
18 —		4.760.000 globules rouges
—	injection de vagotonine.	
19 —		5.080.000 —

Exemple IV. — Lapin n° 12.

18 sept.		4.530.000 globules rouges
—	injection sous-cutanée de vagotonine, 2 mmgr. par kilo.	
19 —		4.525.000 globules rouges
—	injection de vagotonine.	
20 —		4.700.000 —

Ces quatre exemples typiques prouvent qu'il ne se produit pas sous l'influence des injections de vagotonine de variation immédiate du nombre des globules

rouges. Une augmentation ne s'esquisse qu'après la deuxième ou troisième injection quotidienne.

Nous avons tenu à mettre ce fait bien en évidence pour réfuter dès l'abord l'objection qui peut se présenter à l'esprit : *l'augmentation du nombre des hématies n'est pas sous la dépendance d'une chasse splénique.*

MM. H. Hermann, L. Merklen, D. Santenoise et M. Vidacovitch (1) ont du reste démontré que l'administration de vagotonine ne provoque pas la contraction de la rate, mais au contraire une splénodilatation.

Modifications du Nombre des Globules rouges à la Suite d'Injections quotidiennes de Vagotonine

Si à ces lapins on continue d'injecter quotidiennement cette hormone, on voit l'augmentation du nombre des hématies dont nous venons d'étudier le début, continuer à croître de façon constante et régulière, puis passer par un maximum au bout d'un temps variable suivant chaque sujet, puisque chez certains il est de 9 jours et chez d'autres de 30, mais en moyenne voisin de 20 jours.

Ce maximum atteint, le nombre des hématies se stabilise à un chiffre en général légèrement inférieur.

Le nombre maximum observé est variable avec les

(1) *C. R. Soc. Biol.* 1933, CXII, p. 1358.

individus. Il est en général de 1.000.000 supérieur au chiffre du sujet n'ayant pas encore reçu de vagotonine.

L'augmentation la plus forte que nous ayons recueillie dans ces observations est de 1.800.000 globules.

Nous donnons ici un exemple concret qui nous a paru réaliser de façon typique le phénomène.

Lapin n° 11. Femelle. Poids 3 k. 400.

Cet animal a été soumis du 17 juin au 9 juillet 1935, soit pendant une durée de 22 jours, à des injections sous-cutanées quotidiennes de 2 mmgr de vagotonine VF1 par kilogramme.

DATES	NUMÉRATIONS
17 juin (avant vagotonine) .	4.900.000 hématies
18 —	4.760.000 —
19 —	5.080.000 —
21 —	5.390.000 —
24 —	5.450.000 —
25 —	5.460.000 —
26 —	5.600.000 —
27 —	5.880.000 —
28 —	5.555.000 —
29 —	5.650.000 —
1 ^{er} juillet	5.980.000 —
2 —	6.030.000 —
3 —	6.030.000 —
5 —	6.050.000 —
8 —	5.990.000 —
9 —	6.010.000 —

En 18 jours de traitement par injections quotidiennes de vagotonine, cet animal a réalisé un gain maximum de 1.150.000 hématies par mm³ de sang. Ce nombre s'est ensuite fixé à un taux très légèrement inférieur.

L'augmentation la plus forte observée, nous est donnée par le lapin n° 6. Elle atteint 1.800.000 globules.

Le 14 mars (avant vagotonine). 4.200.000 hématies

Après 30 jours de vagotonine. 6.000.000 hématies

Ayant ainsi dégagé les grandes lignes du phénomène, nous allons donner le détail des différentes expériences que nous classerons en 4 groupes.

1) Le premier se compose d'animaux dont la dose quotidienne fut de 3 mmgr. de vagotonine par kilo.

2) Pour le second, la dose fut de 2 mmgr.

3) Pour le troisième, elle fut de 1 mmgr.

4) Pour le quatrième d'un demi-milligramme.

5) Le cinquième se compose d'animaux qui, avant reçu préalablement, aux fins de comparaison, diverses substances antianémiques (qui se sont montrées à peu près inactives et que nous passerons sous silence), furent traitées par la vagotonine.

Pour chacune des expériences, nous indiquerons outre le maximum d'augmentation observé, le nombre de jours qui a été nécessaire pour parvenir à ce résultat.

Nous présenterons ensuite quelques tableaux mettant en valeur les points intéressants de chaque cas.

DÉTAILS DES EXPÉRIENCES

Premier groupe.

Dose quotidienne de vagotonine

V S x² 95 — 3 mmgr. par kilo —

1) *Lapin marron clair.* Poids 3 k. 250.

<u>DATES</u>	<u>HEURES</u>	<u>NUMÉRATIONS</u>
19 janvier 1935	16 h.	5.360.000
—	17 h. 30	5.360.000
<i>Début de la vagotonine</i>		
—	18 h. 30	5.340.000
21 —		5.650.000
23 —		5.890.000
25 —		5.890.000
26 —		5.900.000
28 —		6.160.000
29 —		6.440.000
30 —		6.380.000
1 ^{er} février		6.100.000
2 —		5.900.000
<i>Arrêt de la vagotonine</i>		
7 —		5.940.000

Augmentation de 1.080.000 globules rouges en 10 jours.

Après 5 jours d'arrêt de vagotonine, l'augmentation reste de 580.000 hématies.

2) *Lapin gris blanc* n° 7/11. Poids 2 k. 950.

19 janvier 1935	16 h. 30	5.170.000
—	17 h. 30	
<i>Début de la vagotonine</i>		
—	18 h. 45	5.160.000
21 —		5.325.000
23 —		4.690.000
25 —		5.620.000
26 —		6.070.000
28 —		5.990.000

DATES	NUMÉRATIONS
29 janvier 1935	6.210.000
30 —	6.210.000
31 —	6.330.000
1 ^{er} février	6.050.000
2 —	6.090.000
<i>Arrêt de la vagotonine.</i>	
7 —	5.880.000

Augmentation de 1.160.000 en 12 jours.

Après 5 jours d'arrêt de vagotonine l'augmentation reste de 710.000 globules rouges.

3) *Lapin noir.* Poids 2 k. 800.

23 janvier 1935	5.110.000
23 —	<i>Début de la vagotonine</i>
25 —	5.440.000
26 —	6.400.000
28 —	5.550.000
29 —	5.890.000
30 —	6.110.000
31 —	6.080.000
1 ^{er} février	6.010.000
2 —	6.030.000
2 —	<i>Arrêt de la vagotonine.</i>
7 —	5.920.000

Augmentation de 1.000.000 en 7 jours. Après 5 jours de cessation de vagotonine l'augmentation reste de 810.000 globules rouges.

Deuxième groupe.

Dose quotidienne 2 mmgr. par kilo.

1^o VAGOTONINE V S 95 U²;

4) *Lapin gris.* Poids 2 k. 350. N° 40/0.

15 mars 1935	4.500.000
15 —	<i>Début de la vagotonine</i>
16 —	4.450.000
18 —	4.700.000

DATES	NUMÉRATIONS
20 mars 1935	4.800.000
26 —	4.800.000

Augmentation de 300.000 globules en 5 jours.

5) *Lapin blanc noir*. Poids 3 k. 250. N° 40/43.

14 mars 1935	4.230.000
14 —	<i>Début de la vagotonine</i>
16 —	4.400.000
18 —	4.560.000
25 —	4.710.000
30 —	4.600.000
6 avril	5.100.000
10 —	5.000.000
15 —	5.100.000

Augmentation de 870.000 globules atteinte en 22 jours. Se maintient.

6) *Lapin blanc*. Poids 2 k. 650. N° 40/44.

14 mars 1935	4.200.000
14 —	<i>Début de la vagotonine</i>
16 —	4.300.000
18 —	4.600.000
20 —	4.800.000
23 —	4.850.000
26 —	4.700.000
29 —	4.920.000
6 avril	5.050.000
15 —	6.000.000
16 —	5.850.000

Augmentation de 1.800.000 globules en 30 jours.

Le groupe suivant de 3 lapins a été traité par injection de vagotonine V S 95 U² 1/2 mmgr. par kilo et par jour en injection sous-cutanée du 10 au 16 mai, puis du 16 au 24 mai 1935, 2 mmgr.

N° des lapins	7	8	9
10 mai 1935	4.800.000	4.900.000	4.820.000
10 — <i>Début de la vagotonine : 1/2 mmgr. de v. p. kg.</i>			
12 —	5.000.000	5.140.000	5.000.000
14 —	5.100.000	5.260.000	5.380.000
16 —	5.180.000	5.300.000	5.400.000
16 — <i>Vagotonine : dose de 2 mmgr. par kg.</i>			
23 —	5.680.000	5.100.000	5.650.000
24 —	5.560.000	5.500.000	5.600.000
	augmentation de 880.000 globules en 12 jours	augmentation de 600.000 globules en 14 jours	augmentation de 830.000 globules en 12 jours

2° VAGOTONINE V F 1.

10) *Lapin noir et blanc. Poids 3 k. 100.*

DATES	NUMÉRATIONS
18 juin 1935	5.080.000
17 — <i>Début de la vagotonine</i>	
18 —	5.180.000
19 —	5.190.000
20 —	5.205.000
21 —	5.435.000
24 —	5.490.000
25 —	5.410.000
26 —	5.560.000
27 —	5.540.000
28 —	5.540.000
29 —	5.580.000

DATES	NUMÉRATIONS
1 ^{er} juillet	5.690.000
2 —	5.870.000
3 —	5.850.000
5 —	5.930.000
8 —	5.890.000
9 —	5.900.000
<i>Arrêt de la vagotonine</i>	
16 juillet	5.640.000

Augmentation de 850.000 globules en 18 jours.
Après 1 semaine d'arrêt, le nombre des hématies reste supérieur de 560.000 au chiffre initial.

11) *Lapin tout noir*. Poids 3 k. 400. Femelle.

17 juin 1935	4.900.000
— <i>Début de la vagotonine</i>	
18 —	4.760.000
19 —	5.080.000
20 —	5.320.000
21 —	5.390.000
24 —	5.450.000
25 —	5.460.000
26 —	5.600.000
27 —	5.880.000
28 —	5.555.000
29 —	5.980.000
1 ^{er} juillet	5.980.000
2 —	6.030.000
3 —	6.030.000
5 —	6.050.000
8 —	5.990.000
9 —	6.010.000

Augmentation de 1.150.000 en 18 jours de traitement.

12) *Lapin beige* n° 40/77. Poids 2 k. 500. Femelle.

DATES	NUMÉRATIONS	HÉMATIES GRANULO FILAMENTEUSES
18 sept. 1935	4.530.000	0,2 % environ
18 —	<i>Début de la vagotonine</i>	
19 —	4.525.000	
20 —	4.700.000	1 %
21 —	5.140.000	1 %
22 —	5.135.000	1 %
24 —	4.920.000	1 %
25 —	4.985.000	
26 —	5.200.000	3 %
27 —	5.275.000	2 à 3 %
28 —	5.208.000	
29 —	5.285.000	2 à 3 %
30 —	5.050.000	
1 ^{er} octobre	5.100.000	2 %
2 —	5.090.000	
4 —	5.127.000	1 %
7 —	5.185.000	2 à 3 %
8 —	5.200.000	2 %
9 —	5.255.000	2 %
11 —	5.280.000	
20 —	5.310.000	3 %
25 —	<i>Arrêt de la vagotonine</i>	
16 déc.	5.390.000	3 %

Augmentation de 780.000 en 33 jours. Le chiffre de 745.000 est atteint en 9 jours. Après 7 semaines d'arrêt du traitement, le nombre des globules rouges est en augmentation de 80.000 sur le chiffre le plus fort obtenu pendant l'expérience.

13) *Lapin gris* n° 41/5. Poids 2 k. 400. Femelle.

9 nov. 1935	4.660.000	0,2 %
9 —	<i>Début de la vagotonine</i>	
13 —	4.740.000	0,5 %
17 —	4.870.000	1 %
20 —	5.110.000	3 %
26 —	5.300.000	3 %

DATES	NUMÉRATIONS	HÉMATIES
		GRANULO- FILAMENTEUSES
1 ^{er} décembre	5.610.000	4 %
9 —	5.620.000	1 %
12 décembre. <i>Arrêt de la vagotonine</i>		
16 —	5.620.000	0,4 %

Augmentation de 960.000 globules atteinte en 25 jours. Elle reste stable après 4 jours d'arrêt.

Troisième groupe.

Dose quotidienne 1 mmgr.de vagotonine V F³ par kilo.

14) *Lapin blanc* n° 41/8. Poids 2 k. 200. Femelle.

12 nov. 1935	4.750.000	moins de 0,2 %
12 —	<i>Début de la vagotonine : 1 mmgr.</i>	
16 —	4.910.000	1 %
20 —	5.315.000	2 %
27 —	5.410.000	2 %
6 décembre	5.520.000	0,33 %

Augmentation de 770.000 en 24 jours de traitement. Malade (rhinite des clapiers)

15) *Lapin roux*. Poids 2 k. 800. 41/9. Mâle.

13 nov. 1935	4.550.000	1 % environ
13 —	<i>Début de la vagotonine</i>	
17 —	4.613.000	1,5 %
20 —	5.080.000	4 %
26 —	5.050.000	2 %

Augmentation de 530.000 en 7 jours. Ce lapin est malade.

16) *Lapin beige* 41/2. Poids 2 k. 320. Mâle.

DATES	NUMÉRATIONS	HÉMATIES GRANULO- FILAMENTEUSES
13 nov. 1935	4.380.000	0,5 %
13 —	<i>Début de la vagotonine</i>	
17 —	4.510.000	1 %
19 —	4.600.000	1 %
29 —	4.630.000	1 %
3 décembre	4.620.000	1 %

Augmentation de 250.000 en 16 jours. Cet animal présente la rhinite des clapiers.

17) *Lapin gris fer.* 41/4. Poids 2 k. 400. Mâle.

14 nov. 1935	4.890.000	0,5 %
—	<i>Début de la vagotonine</i>	
16 —	5.000.000	1 %
27 —	5.390.000	1 %
2 décembre	5.270.000	3 %

Augmentation de 500.000 en 13 jours puis diminution à 380.000 en 18 jours. Ce lapin présente des abcès.

18) *Lapin gris, tête blanche.* Poids 2 k. 400. 41/7. Mâle.

16 nov. 1935	4.570.000	0,14 %
16 —	<i>Début de la vagotonine</i>	
19 —	4.650.000	0,14 %
24 —	4.870.000	0,33 %
29 —	4.970.000	1 %
2 décembre	5.110.000	1 %

Augmentation de 540.000 hématies en 16 jours. Rhinite des clapiers.

19) *Lapin* n° 1/20. Poids 2 k. 050. Mâle.

DATES	NUMÉRATIONS	HÉMATIES
		GRANULO- FILAMENTEUSES
28 mai 1936	4.750.000	1,4 %
28 —	<i>Début de la vagotonine</i> (N. F. 141)	
8 juin	5.140.000	3,3 %
14 —	6.080.000	3,0 %

Augmentation de 1.330.000 hématies en 16 jours.

Quatrième groupe.

Dose quotidienne 1/2 mmgr

de vagotonine V F 118 par kilo.

(Lapins sacrifiés en vue d'études histologiques)

20) *Lapin* n° 1/32. Poids 3 kg.

DATES	NUMÉRATIONS
28 février 1936	4.760.000
28 —	<i>Début de la vagotonine</i>
4 mars	4.940.000
5 —	4.930.000

Augmentation de 170.000 hématies en 5 jours.

21) *Lapin* n° 1/42. Poids 4 k. 450. Femelle.

Vagotonine du 18 mars au 2 avril.

18 mars 1936	4.600.000
3 avril	5.210.000

Augmentation de 610.000 hématies en 15 jours.

22) *Lapin* n° 1/42. Poids 3 k. 100. Femelle.

Vagotonine du 21 mars au 30 mars.

DATES	NUMÉRATIONS
21 mars 1936	4.670.000
30 —	5.010.000

Augmentation de 340.000 hématies en 9 jours.

23) *Lapin* n° 1/44. Poids 3 k. 250. Femelle.

Vagotonine N F 118, 1/2 mmgr/kg. du 26 au 30 mars.

26 mars 1936	4.610.000
30 —	4.830.000

Augmentation de 220.000 hématies en 4 jours.

Cinquième groupe.

Ces animaux avaient reçu en vue de comparaison diverses autres substances antianémiques qui se sont montrées à peu près inactives. Aussi les passerons-nous sous silence.

Ensuite ils ont reçu de la vagotonine aux doses indiquées pour chacun d'eux.

Nous donnons ici les résultats obtenus à l'aide de la vagotonine. Nous en faisons un groupe spécial, car ce sont les seuls animaux de cet ouvrage qui ne soient pas neufs, ayant déjà servi à ces autres expériences.

24) *Lapin* n° 41/1. Poids 2 k. 500. Femelle.

Ce lapin a reçu 2 mmgr. de vagotonine V. F. 2 par kilo du 4 novembre au 13 novembre, puis 1 mmgr. du 13 novembre au 29 novembre. Voici les résultats obtenus :

DATES	NUMÉRATIONS	HÉMATIES GRANULO- FILAMENTEUSES
4 nov. 1935	4.600.000	0,2 % environ
4 —	<i>Début de la vagotonine</i>	
5 —	4.630.000	—
8 —	5.010.000	1 %
25 —	5.870.000	2 %
29 —	<i>Arrêt de la vagotonine</i>	
2 décembre	5.860.000	2 %

L'augmentation maxima de 1.270.000 G. R. est atteinte en 21 jours. Elle se maintient.

25) *Lapin beige* n° 40/59. Poids 2 k. 850. Femelle.

Reçoit de la vagotonine V. F.², 2 mmgr. par kilo et par jour du 4 au 13 novembre et 1 mmgr. par kilo du 13 novembre au 2 décembre.

4 nov. 1935	4.610.000	moins de 0,2 %
4 —	<i>Début de la vagotonine</i>	
6 —	4.680.000	
25 —	6.150.000	3 %
2 décembre	6.160.000	3 %

L'augmentation de 1.540.000 est atteinte en 21 jours de traitement. Elle se maintient.

26) *Lapin beige*. Poids 2 k. 450. N° 40/66. Femelle.

Injection de vagotonine V. F.¹, 2 mmgr. par kilo et par jour du 4 au 15 novembre et de 1 mmgr. par kilo et par jour du 13 au 22 novembre.

4 nov. 1935	4.505.000	
4 —	<i>Début de la vagotonine</i>	
7 —	4.805.000	1 %
22 —	6.100.000	3 %

L'augmentation de 1.600.000 hématies se produit en 18 jours de traitement.

27) *Lapin beige*. Poids 2 k. 450. N° 41/0.

Du 9 au 26 octobre 1935, il reçoit une injection de 2 mmgr. par kilo et par jour de vagotonine V. F. 1.

DATES	NUMÉRATIONS	HÉMATIES GRANULO- FILAMENTEUSES
9 oct. 1935	4.400.000	0,14 %
9 —	<i>Début de la vagotonine</i>	
11 —	4.480.000	1 %
14 —	5.120.000	3 %
26 —	<i>Arrêt de la vagotonine</i>	
19 décembre	4.940.000	1,6 %

L'augmentation de 720.000 hématies s'est effectuée en 5 jours de traitement après lesquels on a arrêté l'expérience.

Deux mois après, cessation de vagotonine, l'augmentation reste de 540.000 globules.

28) *Lapin gris*. Poids 2 k. 800. N° 41/10.

Il a reçu de la vagotonine V F 118 en injection sous-cutanée, 1 mmgr. par kilo et par jour du 19 février au 12 mars.

DATES	NUMÉRATIONS
19 février 1936	4.630.000
19 —	<i>Début de la vagotonine</i>
21 —	4.870.000
7 mars	5.120.000
12 —	5.460.000

L'augmentation maxima de 830.000 globules est atteinte en 22 jours.

Nous pouvons résumer les expériences précédentes dans le tableau suivant :

N ^o des lapins	Nombre d'hématies avant vagotonine	Nombre de jours d'administration de vagotonine pour obtenir le maximum	Nombre maximum d'hématies après la vagotonine
<i>Dose quotidienne de vagotonine : 3 mmgr. par kilo.</i>			
1	5.360.000	10	6.380.000
2	5.170.000	12	6.330.000
3	5.110.000	7	6.110.000
<i>Dose quotidienne de vagotonine : 2 mmgr. par kilo.</i>			
5	4.230.000	22	5.100.000
6	4.200.000	30	6.700.000
7	4.800.000	12	5.680.000
8	4.800.000	14	5.500.000
9	4.820.000	12	5.650.000
10	5.080.000	16	5.930.000
11	4.900.000	18	6.010.000
12	4.530.000	31	5.310.000
13	4.660.000	26	5.620.000
<i>Dose quotidienne : 1 mmgr. par kilo.</i>			
14	4.750.000	21	5.520.000
15	4.550.000	8	5.050.000
19	4.750.000	16	6.080.000
<i>Dose quotid. : 1/2 mmgr. (sacrifiés en cours d'expérience).</i>			
20	4.670.000	5	4.940.000
21	4.600.000	16	5.210.000
22	4.670.000	9	5.010.000
23	4.610.000	4	4.830.000
Les lapins 24, 25, 26, 27 et 28 avaient déjà reçu diverses substances antianémiques qui se sont montrées inactives, puis de la vagotonine.			
24	4.600.000	19	5.870.000
25	4.550.000	19	6.150.000

N ^o des lapins	Nombre d'hématies avant vagotonine	Nombre de jours d'administration de vagotonine pour obtenir le maximum	Maximum et nombre d'hématies après la vagotonine
26	4.505.000	18	6.100.000
27	4.400.000	5	5.120.000
28	4.630.000	22	5.460.000

Les lapins suivants ont représenté en cours d'expérience diverses affections intercurrentes :

4	4.230.000	57	4.800.000
16	4.380.000	15	4.630.000
17	4.890.000	12	5.390.000
18	4.570.000	15	5.110.000

L'étude de ce tableau met nettement en évidence certains points que nous avons déjà soulignés en montrant l'allure du phénomène. Ce sont les suivants :

1) L'augmentation moyenne du nombre des hématies sous l'action de la vagotonine est voisine de 1.000.000.

2) Pour se produire, ce maximum exige en moyenne une vingtaine d'injections quotidiennes. Les variations individuelles extrêmes vont de 7 à 30 jours.

D'autres constatations s'en dégagent encore :

Le phénomène présente une allure analogue, quelles que soient les doses employées.

L'augmentation maxima semble être la même que l'on emploie des doses de 3, 2 ou 1 mmgr.

Les sujets ayant présenté en cours de traitement une affection intercurrente (abcès, rhinite des clapiers) ne semblent manifester, ainsi que le démontre la dernière partie du tableau, une augmentation ni si importante, ni si régulière du nombre de leurs hématies.

Teneur du Sang en Hématies après Cessation de la Vagotonine

Les expériences citées prouvent que très longtemps après cessation de la vagotonine on peut encore trouver dans le sang des chiffres de globules rouges très notablement supérieurs aux nombres initiaux. Ce nombre est ordinairement inférieur à celui constaté au moment de l'arrêt, mais dans certains cas il peut lui être égal ou même supérieur.

L'exemple le plus typique à ce sujet nous est donné par le *lapin* n° 12.

Avant injection de vagotonine	4.530.000	hématies
Après 30 jours d'administration	5.310.000	—
Après 2 mois d'interruption	5.390.000	—

Dans le tableau suivant, nous allons d'ailleurs mettre en évidence cette stabilité, déjà signalée pour chaque expérience en particulier, indiquant pour chaque lapin le nombre initial d'hématies, celui enregistré au moment de l'arrêt et le nombre restant, ainsi que la durée de l'arrêt.

Numéro	Nombre d'hématies avant vagotonine	Nombre au moment de l'arrêt	Durée de l'interruption	Nombre restant
1	5.360.000	5.900.000	5 jours	5.940.000
2	5.170.000	6.090.000	5 —	5.880.000
3	5.110.000	6.030.000	5 —	5.920.000
10	5.080.000	5.900.000	7 —	5.640.000
12	4.530.000	5.310.000	50 —	5.390.000
13	4.660.000	5.620.000	4 —	5.620.000
24	4.600.000	5.870.000	4 —	5.860.000
27	4.400.000	5.120.000	24 —	4.930.000

La constatation de la stabilité de cette augmentation du nombre des globules présente aussi une grande importance. C'est en effet une nouvelle preuve qu'il ne s'agit pas là d'un phénomène vaso-moteur, ni d'une chasse globulaire splénique.

Étude des Variations du Pourcentage des Hématies granulo-filamenteuses

Nous faisons à ces éléments une place particulière dans ce chapitre car leur étude revêt une grande importance, certains auteurs ayant considéré l'augmentation du nombre des hématies granulo-filamenteuses comme un témoin de l'excitation de l'hématopoïèse.

Leur coloration a été réalisée par la méthode de Vidal, Abrami et Brulé dont nous avons parlé au paragraphe : « Techniques ».

Parallèlement à l'augmentation du nombre des hématies, on constate un accroissement du pourcentage des hématies granulo-filamenteuses.

Ce pourcentage, qui était ordinairement inférieur à 0,20 % avant injection de vagotonine, augmente progressivement et passe par un maximum, le plus souvent 3 % et même dans deux cas 4 %, coïncidant avec l'augmentation maxima du nombre des hématies. Puis, lors de la période de stabilité de ces dernières, le nombre des hématies granulo-filamenteuses diminue tout en restant beaucoup plus élevé que les chiffres initiaux.

Nous rappelons ici succinctement les résultats déjà exposés individuellement avec chacune des expériences.

N° DU LAPIN	DATES	POURCENTAGE DES HÉMATIES GRANULO-FILAMENTEUSES
12	19 sept. (avant vagotonine)	0,2 % env.
	21 —	1 %
	26 —	3 %
	20 oct. Maximum de globules rouges	3 %
13	9 novembre (avant vagotonine)	0,2 %
	13 —	0,5 %
	17 —	1 %
	20 —	3 %
	26 —	3 %
	1 décembre. Maximum d'hématies	4 %
	16 —	0,4 %
14	12 nov. (avant vagotonine)	< 0,2 %
	16 —	1 %
	20 —	2 %
	27 — Maximum d'hématies	2 %
	6 déc.	0,33 %
15	13 nov. (avant vagotonine)	1 % env.
	17 —	3 %
	20 — (Maximum d'hématies)	4 %
	26 —	2 %
19	28 mai (avant vagotonine)	1,4 %
	8 juin	3,3 %
	14 — (Maximum d'hématies)	3 %
24	5 — (avant vagotonine)	0,2 % env.
	8 —	1 %
	25 — (Maximum d'hématies)	2 %
	29 —	2 %
25	4 — (avant vagotonine)	< 0,2 %
	25 —	3 %
	2 décembre (Maximum d'hématies)	3 %
27	9 oct. (avant vagotonine)	0,14 %
	11 —	1 %
	14 — (Maximum d'hématies)	3 %
	19 décembre	1,6 %

En même temps que les hématies granulo-filamenteuses, on voit apparaître dans le sang, par coloration vitale, une *anisocytose* et une *polychromatophilie* importantes.

Ces formes jeunes elles aussi sont la traduction de l'excitation de l'hématopoïèse.

Chez les lapins atteints d'affections intercurrentes, l'augmentation du pourcentage des hématies granulo-filamenteuses est, comme on l'a constaté pour les hématies, moins intense et moins régulière que chez le sujet bien portant.

Ces expériences prouvent que la vagotonine exerce une importante excitation sur les organes hématopoïétiques.

Conclusions

Il nous est à présent possible de tirer les conclusions suivantes de cette étude de l'action de la vagotonine sur la teneur en hématies du sang chez le lapin normal.

Sous l'influence d'injections répétées quotidiennement de cette hormone on observe une augmentation du nombre des globules rouges présentant les caractères suivants :

1) Elle n'est *pas immédiate* et ne débute que vers le troisième jour qui suit la première injection.

2) Elle est *intense*, atteignant en moyenne un chiffre de 1.000.000 supérieur à celui de l'animal avant l'expérience.

3) Elle est *physiologique* et ne prend jamais un caractère pathologique, l'augmentation maxima observée étant de 1.800.000.

4) Elle est *stable*, car on retrouve plusieurs mois après cessation de la vagotonine des chiffres très élevés d'hématies dépassant notablement le taux primitif de l'animal considéré.

5) Elle n'est *pas attribuable à une chasse globulaire splénique*.

6) Elle s'accompagne d'une importante *augmentation du pourcentage des hématies granulo-filamenteuses* témoins de l'activation de l'hématopoïèse.

II. - Action de la Vagotonine sur la Teneur du Sang en Hématies chez le Cobaye normal ⁽¹⁾

On a recherché sur une autre espèce animale à reproduire le phénomène constaté chez le lapin. On s'est adressé au cobaye. Nous ne reviendrons pas sur les techniques employées ni sur les précautions prises, nous avons déjà eu l'occasion en paragraphe « technique » de les signaler.

Leur état de santé a fait également l'objet d'une attentive surveillance. Leur nourriture est restée également constante tant en qualité qu'en quantité.

L'expérience a porté sur 11 sujets.

Ils ont, à l'exception d'un seul, reçu des doses identiques de vagotonine : 1 mmgr. par kilo en injection sous-cutanée de l'hormone dissoute dans du sérum physiologique ou de l'eau stérilisée en ampoules.

On a suivi le phénomène provoqué par la vagotonine par des numérations régulières d'hématies et d'hématies granulo-filamenteuses. Comme ils étaient sacrifiés en cours de traitement en vue d'études histologi-

(1) Cf. GRANDPIERRE et GROGNOT, — C. R. Soc. Biol., 1937, CXXIV, p. 122.

ques, nous ne pourrons pas, comme chez le lapin, étudier la persistance de la polyglobulie après arrêt de l'hormone.

L'autopsie pratiquée à ce moment sur tous a prouvé qu'ils étaient parfaitement sains et non parasités.

Nous allons donc suivre le même plan que celui adopté pour l'étude portant sur le lapin, exception faite pour la persistance de la polyglobulie :

- 1° Etude du début du phénomène.
- 2° Action des injections répétées de vagotonine.
- 3° Etude des hématies granulo-filamenteuses.
- 4° Conclusions.

Étude du Début du Phénomène

Comme chez le lapin, chez le cobaye les injections de vagotonine ne sont pas immédiatement suivies de modifications du nombre des hématies.

Ce n'est que vers le troisième jour que l'on voit s'esquisser l'augmentation. Comme précédemment et pour les mêmes raisons, cette constatation présente une très grande importance, excluant ici encore l'hypothèse d'une chase globulaire splénique.

Les exemples suivants donnent l'idée du phénomène.

Cobaye n° 1.

Il a reçu une seule injection de 1 mmgr. de vagotonine par kilo en injection sous-cutanée.

19 juin (avant vagotonine)	4.670.000
20 —	4.690.000
	— 4 —

Cobaye n° 3.

Il reçoit également 1 mmgr. de vagotonine par kilo et par jour en injection sous-cutanée.

9 juin (avant vagotonine)	4.460.000
11 —	4.500.000

L'augmentation observée chez ces deux animaux est inférieure à l'erreur expérimentale. Elle doit donc être tenue pour négligeable.

Cobaye n° 4.

Il reçoit de la vagotonine de la même façon que le précédent.

9 juin (avant vagotonine)	4.620.000
12 —	4.820.000

Ce n'est que sur cet exemple, et au bout de trois jours de traitement quotidien qu'apparaît un début d'augmentation net.

Modifications du Nombre des Globules rouges à la Suite d'Injections quotidiennes de Vagotonine

Si l'on poursuit les injections de vagotonine, on constate une augmentation progressive du nombre des hématies dont nous venons d'étudier le début.

Leur nombre croît de façon régulière et l'augmentation moyenne au bout de 15 à 20 injections quotidiennes est d'environ 800.000 globules, alors que chez le lapin, dans les mêmes conditions, elle était voisine de 1.000.000.

Arrivé à ce stade, leur nombre se stabilise et ne présente plus que de faibles variations.

Le maximum que nous ayons enregistré est de 1.180.000 supérieur au chiffre initial du sujet. Dans les mêmes conditions, chez le lapin, le maximum observé était de 1.800.000.

Après avoir ainsi défini l'allure du phénomène, nous allons présenter d'abord les détails des expériences.

Nous les classerons en fonction de la durée pendant laquelle l'animal a été traité, en commençant par les plus courtes.

Le premier d'entre eux a reçu de la vagotonine pendant 1 jour.

Le deuxième pendant 5 jours.

Les troisième, quatrième et cinquième pendant 10 jours.

Le sixième pendant 13 jours.

Le septième pendant 14 jours.

Le huitième pendant 15 jours.

Le neuvième pendant 18 jours.

Le dixième pendant 22 jours.

Le onzième pendant 30 jours.

Après quoi, comme pour le lapin, nous les résumerons en un tableau mettant en évidence les points principaux.

DÉTAILS DES EXPÉRIENCES.

Vagotonine N F 141. Dose quotidienne de 1 mmgr.
par kilo.

I. — N° 1/89. *Cobaye mâle.*

Durée de l'expérience 1 jour.

DATES	NUMÉRATIONS	HÉMATIES GRANULO- FILAMENTEUSES
19 juin 1936	4.670.000	1,1 %
20 —	4.690.000	1,1 %

Après une injection de vagotonine, le nombre des
hématies est resté à peu près le même, à l'erreur expé-
rimentale près.

II. — N° 731. *Cobaye mâle.* Poids 0 k. 500.

Durée de l'expérience 5 jours.

26 mai 1936	4.680.000
1 ^{er} juin	4.910.000

Augmentation de 230.000 hématies en 5 jours.

III. — N° 742. *Cobaye mâle.* Poids 0 k. 425.

Durée de l'expérience 10 jours.

9 juin 1936	4.460.000	1,6 %
9 —	<i>Début de la vagotonine</i>	
11 —	4.500.000	1,5 %
19 —	5.230.000	2 %

Augmentation de 770.000 hématies en 10 jours.

IV. — N° 1/73. *Cobaye mâle*. Poids 0 k. 750.

Durée de l'expérience 10 jours.

DATES	NUMÉRATIONS	HÉMATIES GRANULO FILAMENTEUSES
16 mai 1936	4.630.000	
16 —	<i>Début de la vagotonie.</i>	
21 —	4.920.000	
26 —	5.310.000	
27 —	5.290.000	

En 10 jours, l'augmentation est de 680.000 globules rouges.

V. — N° 869. *Cobaye mâle*. Poids 0 k. 470.

Durée de l'expérience 10 jours.

9 juin 1936	4.620.000	1,4 %
9 —	<i>Début de la vagotonine</i>	
12 —	4.820.000	1,5 %
16 —	5.010.000	2 %
19 —	5.230.000	2,1 %

Augmentation de 610.000 hématies en 10 jours.

VI. — N° 805. *Cobaye mâle*. Poids 0 k. 325.

Durée de l'expérience 13 jours.

3 juin 1936	4.410.000	1,5 %
—	<i>Début de la vagotonine</i>	
10 —	4.910.000	2 %
16 —	5.310.000	1,8 %

Augmentation de 900.000 hématies en 13 jours.

VII. — N° 744. *Cobaye mâle*. Poids 0 k. 450.

Durée de l'expérience 14 jours.

2 juin 1936	4.470.000	1,4 %
2 —	<i>Début de la vagotonine</i>	
8 —	4.580.000	1,7 %
16 —	4.980.000	1,0 %

Augmentation de 510.000 hématies en 14 jours.

VIII. — N° 1/76. *Cobaye mâle*. Poids 0 k. 350.

Durée de l'expérience 15 jours.

DATES	NUMÉRATIONS	HÉMATIES GRANULO- FILAMENTEUSES
16 mai 1936	4.470.000	
16 —	<i>Début de la vagotonine</i>	
21 —	4.890.000	
25 —	5.230.000	
1 ^{er} juin	5.280.000	

En 15 jours l'augmentation est de 810.000 hématies.

IX. — N° 737. *Cobaye mâle*. Poids 0 k. 480.

Durée de l'expérience 18 jours.

2 juin 1936	4.480.000	0,6 %
2 —	<i>Début de la vagotonine.</i>	
10 —	5.050.000	1,9 %
17 —	5.270.000	
20 —	5.290.000	0,7 %

Augmentation de 810.000 hématies en 18 jours.

X. — N° 1/72. *Cobaye mâle* Poids 0 k. 500.

Durée de l'expérience 12 jours.

Injection quotidienne de 0,5 mmgr. de vagotonine par kilo.

15 mai 1936	4.510.000	
15 —	<i>Début de la vagotonine</i>	
20 —	4.810.000	
25 —	5.090.000	
1 ^{er} juin	5.210.000	
7 —	5.290.000	

En 22 jours l'augmentation est de 780.000 hématies.

XI. — N° 740. *Cobaye mâle*. Poids 0 k. 370.

Durée de l'expérience 30 jours. Dose quotidienne
1 mmgr. par kilo.

DATES	NUMÉRATIONS
26 mai 1936	4.630.000
26 —	<i>Début de la vagotonine</i>
1 ^{er} juin	4.800.000
8 —	5.010.000
15 —	5.430.000
26 —	5.810.000

En 30 jours l'augmentation est de 1.180.000.

Nous pouvons résumer ces expériences dans le tableau suivant :

Nombre de jours de traitement	Nombre d'hématies avant vagotonine	Nombre d'hématies après vagotonine	Augmentations
1	4.670.000	4.690.000	20.000
2	4.460.000	4.500.000	40.000
3	4.620.000	4.820.000	200.000
4	4.630.000	4.800.000	170.000
5	4.470.000	4.890.000	420.000
7	4.410.000	4.960.000	550.000
8	4.480.000	5.050.000	570.000
9	4.470.000	5.230.000	760.000
10	4.510.000	5.090.000	580.000
11	4.630.000	5.330.000	700.000
12	4.620.000	5.230.000	610.000
15	4.480.000	5.270.000	790.000
16	4.410.000	5.310.000	900.000
18	4.480.000	5.290.000	810.000
20	4.630.000	5.430.000	800.000
22	4.510.000	5.290.000	780.000

Ce tableau qui groupe en fonction du nombre de jours de traitement par la vagotonine les augmenta-

tions obtenues fait ressortir clairement les points principaux de cette étude que nous avons déjà signalés au début de ce paragraphe et qui sont les suivants :

L'augmentation ne commence à être nette que depuis le troisième jour.

Elle est progressive et régulière.

Elle se stabilise entre la quinzième et la vingtième injection de vagotonine.

L'augmentation maxima est en moyenne voisine de 800.000 globules. Ces conclusions sont bien analogues à celles que nous avons tirées de l'étude de l'action de la vagotonine chez le lapin.

Étude des Hématies granulo-filamenteuses

Chez le cobaye comme chez le lapin, on voit apparaître parallèlement à l'augmentation du nombre des hématies une *poussée d'hématies granulo-filamenteuses* qui signe l'activation des organes hématopoiétiques.

Cette poussée n'apparaît que vers le cinquième jour. Elle passe de 1,5 % en moyenne au début de l'expérience à 2,1 % au bout de 8 injections quotidiennes. Ce pourcentage se maintient pendant 3 à 4 jours puis, vers le treizième jour de traitement, leur nombre diminue et tend vers le chiffre noté avant la première injection. Pendant ce temps, le nombre des hématies se maintient stable ainsi que l'indique le tableau que nous venons de publier.

Parallèlement, vers le troisième jour, apparaissent une *anisocytose* et une *polychromatophilie* pouvant

atteindre 15 %, mises en évidence par coloration vitale et durant jusqu'au dixième ou quinzième jour, témoins également de l'effort fourni par les organes hémato-poïétiques.

Nous dégageons dans les lignes qui suivent et pour bien mettre en évidence les constatations que nous avons exposées, le pourcentage des hématies granulo-filamenteuses, indiqué dans chaque expérience :

DATES		HÉMATIES GRANULO FILAMENTEUSES
<i>Cobaye n° 1.</i>		
19 juin	(avant vagotonine)	1,1 %
20 —		1,1 %
<i>Cobaye n° 3.</i>		
9 juin	(avant vagotonine)	1,6 %
11 —		1,5 %
19 —		2 %
<i>Cobaye n° 5.</i>		
9 juin	(avant vagotonine)	1,4 %
12 —		1,5 %
16 —		2 %
19 —		2,1 %
<i>Cobaye n° 6.</i>		
3 juin	(avant vagotonine)	1,5 %
10 —		2 %
16 —		1,8 %
<i>Cobaye n° 7.</i>		
2 juin	(avant vagotonine)	1,4 %
8 —		1,7 %
16 —		1 %

Cobaye n° 9.

DATES	NUMÉRATIONS	HÉMATIES GRANULO- FILAMENTEUSES
2 juin	(avant vagotonine)	0,6 %
10 —		1,9 %
20 —		0,7 %

Comme nous l'avons fait pour les hématies, nous pouvons mettre les résultats sous forme d'un tableau plus suggestif.

NOMBRE DE JOURS	POURCENTAGE D'HÉMATIE GRANULO- FILAMENTEUSES	
	Avant vagotonine.	Après vagotonine.
2	1,6 %	1,5 %
3	1,4 %	1,5 %
6	1,4 %	1,7 %
7	1,5 %	2 %
8	0,6 %	1,9 %
10	1,4 %	2,1 %
13	1,5 %	1,8 %

Conclusions

Chez les cobayes comme chez les lapins, nous sommes fondés à conclure qu'il se produit sous l'influence d'injections répétées de vagotonine une augmentation du nombre des globules rouges :

- non immédiate;
 - intense et progressive;
 - physiologique et ne prenant jamais d'allure pathologique;
 - non attribuable à une spléno-contraction;
 - s'accompagnant d'une notable augmentation du pourcentage des hématies granulo-filamenteuses, ainsi que d'anisocytose et de polychromatophilie traduisant une intense activation des organes hématopoiétiques.
-

III. - Action de la Vagotonine sur la Teneur du Sang en Hématies chez le Chien normal

En vue de confirmer les précédents résultats et de pouvoir en généraliser les conclusions, on s'est adressé également au chien et cherché à créer chez lui un phénomène analogue à celui décrit chez le lapin et le cobaye.

Un lot de 6 chiens a donc été soumis à des injections quotidiennes de vagotonine :

Les deux premiers pendant une durée de 14 jours ;
Les 4 suivants pendant 16 jours.

Les mêmes précautions minutieuses que nous avons signalées pour les autres sujets ont été scrupuleusement respectées.

A la vérité, il s'est agi beaucoup moins ici de faire une étude détaillée du phénomène que de s'assurer de son apparition chez cette espèce, permettant ainsi l'extension des conclusions aux autres espèces animales.

C'est pourquoi dans ces expériences, on a laissé délibérément de côté la question des hématies granulo-

filamenteuses. Nous diviserons donc cette étude en trois parties :

- 1° Etude du début du phénomène;
- 2° Etude des variations de nombre des hématies;
- 3° Etude de la teneur du sang en hématies après arrêt de vagotonine.

Début du Phénomène

Chez cet animal, le début de l'augmentation du nombre des globules rouges n'est également pas immédiatement consécutif à l'injection de vagotonine.

Si deux chiens accusent déjà au bout de deux jours un début de l'augmentation, — à vrai dire bien faible, — ce n'est qu'au bout de 5 jours et plus que l'on voit le phénomène s'esquisser chez les autres, ainsi qu'en témoigne l'exemple suivant :

Chien n° 5.

9 avril (avant vagotonine)	5.770.000	globules rouges
11 —	5.720.000	—
14 —	5.850.000	—

*
* *

Etude de l'Action des Injections répétées de Vagotonine

Chez le chien également, le nombre des globules rouges s'accroît, puis atteint un maximum aux environs duquel il se stabilise.

En raison du petit nombre d'expériences que nous rapportons, il est impossible de déterminer de façon précise la valeur moyenne de l'augmentation chez l'espèce envisagée ni le nombre d'injections nécessaires pour l'obtenir.

Cependant l'étude des animaux 3 et 4 qui, en 12 jours, ont présenté une augmentation, respectivement de 1.520.000 et 700.000 globules, semblent bien prouver que ces valeurs sont du même ordre de grandeur que celles observées chez le cobaye et le lapin.

Fidèle au plan adopté, nous allons d'abord présenter le détail des expériences que nous résumerons ensuite en un tableau.

DÉTAILS DES EXPÉRIENCES.

1) *Chien blanc ratier*. Poids 4 k. 300.

Durée de l'expérience 14 jours.

Reçoit 1 mmgr. par kilo de vagotonine VF1 en injection sous-cutanée chaque jour, du 12 au 19 février, et 2 mmgr. par kilo du 19 au 26.

DATES	NUMÉRATIONS
12 février 1936	6.840.000
12 — <i>Début de la vagotonine</i>	
14 —	6.490.000
19 —	6.890.000
26 —	7.240.000

Augmentation de 400.000 en 14 jours.

2) *Chien blanc*. Poids 4 k. 250.

Même expérimentation.

<u>DATES</u>	<u>NUMÉRATIONS</u>
12 février 1936	6.540.000
12 — <i>Début de la vagotonine</i>	
14 —	6.360.000
19 —	6.670.000
26 —	6.960.000

Augmentation de 420.000 en 14 jours.

3) *Chien beige*. Poids 5 k. 500.

Durée de l'expérience 18 jours.

1 mmgr. de vagotonine VF1 par kilo et par jour en injection sous-cutanée.

18 mars 1936	5.500.000
18 — <i>Début de la vagotonine</i>	
20 —	5.770.000
22 —	6.120.000
25 —	6.150.000
26 —	6.200.000
28 —	6.500.000
30 —	7.020.000
6 avril	6.500.000

Augmentation maxima de 1.520.000 atteinte en 12 jours.

4) *Chien noir et blanc*. Poids 5 k. 600.

Même expérimentation.

18 mars 1936	6.100.000
18 — <i>Début de la vagotonine</i>	
20 —	6.250.000
22 —	6.650.000
25 —	6.400.000

<u>DATES</u>	<u>NUMÉRATIONS</u>
26 mars	6.700.000
30 —	6.800.000
6 avril	6.500.000

Augmentation de 700.000 atteinte en 12 jours.

5) *Chien à longs poils noir et blanc*. Poids 5 k. 500.
Durée de l'expérience : 32 jours.

A reçu du 9 au 26 avril 1 mmgr. de vagotonine X² 95
par kilo et par jour.

9 avril 1936		5.770.000
9 —	<i>Début de la vagotonine</i>	
11 —		5.720.000
14 —		5.850.000
20 —		6.000.000
25 —		6.150.000
26 —	<i>Arrêt de la vagotonine</i>	
3 mai		6.100.000
11 —		6.000.000

Augmentation de 380.000 en 16 jours.

6) *Chien blanc tête noire*. Poids 12 k. 900. Ratier.
Même expérimentation.

9 avril 1936		6.270.000
9 —	<i>Début de la vagotonine</i>	
14 —		6.270.000
20 —		6.100.000
25 —		6.400.000
26 —	<i>Arrêt de la vagotonine.</i>	
3 mai		6.400.000
11 —		6.500.000

Augmentation de 130.000 en 16 jours.

Nous pouvons résumer ces expériences dans le tableau suivant :

Numéro	Nombre d'hématies avant vagotonine	Nombre de jours de traitement	Maximum obtenu
1	6.840.000	14	7.240.000
2	6.540.000	14	6.960.000
3	5.500.000	12	7.020.000
4	6.100.000	12	6.800.000
5	5.770.000	16	6.150.000
6	6.270.000	16	6.400.000

*
* *

Par ailleurs cette augmentation se révèle très stable également après cessation de vagotonine comme le démontrent les exemples suivants :

Nombre	Nombre d'hématies avant vagotonine	Nombre d'hématies à l'arrêt de vagotonine	Durée de l'arrêt	Nombre d'hématies restantes
5	5.770.000	6.150.000	16	6.000.000
6	6.270.000	6.400.000	16	6.500.000

Conclusions

Chez le chien comme chez le lapin et le cobaye, les injections de vagotonine provoquent une augmentation du nombre des globules rouges :

- non immédiate.
 - progressive.
 - se stabilisant autour d'un maximum.
 - physiologique et ne prenant jamais une allure pathologique.
 - stable après cessation de vagotonine.
-

CONCLUSIONS GÉNÉRALES DES EXPÉRIENCES RELATIVES A L'ACTION DE LA VAGOTONINE SUR LA TENEUR DU SANG EN HÉMATIES CHEZ L'ANIMAL NORMAL

Des expériences effectuées tant chez le lapin et le cobaye que chez le chien, nous pouvons conclure que l'injection quotidienne de vagotonine parfaitement purifiée provoque chez l'animal sain une augmentation du nombre des globules rouges qui présente les caractères suivants :

1) Elle n'est pas immédiate et n'apparaît que le deuxième ou troisième jour après la première injection de vagotonine.

2) Elle est intense, progressive, et en général d'environ 1 million d'hématies supérieure aux chiffres initiaux.

3) Elle est physiologique et n'affecte jamais une allure pathologique, le maximum de l'augmentation observée n'excède pas en effet 1.800.000.

4) Le nombre d'injections quotidiennes nécessaire pour obtenir ce maximum, variable avec les individus, se situe en moyenne entre 10 et 20.

5) Elle est très stable, car on peut retrouver après plusieurs mois d'interruption de traitement des chiffres d'hématies très supérieurs aux chiffres initiaux.

C'est une *augmentation réelle* du nombre des hématies, car :

1) Elle n'est pas attribuable à une spléno-contraction : la vagotonine ne provoque pas de contraction de la rate et une polyglobulie par spléno-contraction est immédiate et passagère.

2) Elle est accompagnée d'une poussée d'hématies granulo-filamenteuses avec anisocytose et polychromatophilie traduisant l'excitation des organes hématopoiétiques.

3) Elle n'est pas due à une concentration du sang.

L'étude de l'extrait sec et de l'indice réfractométrique du sérum effectuée au cours de recherches sur les modifications physico-chimiques du sang sous l'influence de la vagotonine ont démontré que cette hormone ne provoque pas de concentration du sang.

CHAPITRE II

Action de la Vagotonine chez des Sujets en État d'Hypoglobulie

L'administration de vagotonine permettant chez le sujet sain d'accroître de façon importante le nombre des globules rouges, il était intéressant de se demander quelle serait son action chez les sujets en état d'anémie et si elle pourrait corriger leur hypoglobulie.

Cette possibilité bien intéressante déjà du point de vue expérimental l'est aussi du point de vue clinique.

Pour s'en assurer, on a institué plusieurs séries d'expériences et on a tenté l'essai thérapeutique de cette hormone.

Pour la clarté de notre exposé, nous diviserons donc ce chapitre en deux paragraphes :

Le premier traitera de l'action de la vagotonine sur l'anémie expérimentale.

Le second étudiera l'action de cette hormone sur plusieurs cas d'anémie en clinique.

I. - Action de la Vagotonine sur l'Anémie expérimentale du Lapin

De même que l'anémie en clinique reconnaît des étiologies multiples, ainsi a-t-on institué chez le lapin des cas d'anémies expérimentales relevant de causes différentes.

Un premier groupe fut mit en état d'anémie par hémorragie expérimentale.

Le second fut anémié expérimentalement par le plomb.

Si le premier mécanisme agit par la simple soustraction de sang, le second met en jeu des phénomènes toxiques de nature plus complexe et non encore totalement élucidés.

Nous allons donc les étudier séparément.

Anémie par Hémorragie expérimentale

L'anémie par hémorragie expérimentale est réalisée chez le lapin de la façon suivante : après avoir repéré le cœur que l'on sent battre sous la main, on y enfonce une aiguille de moyen calibre montée sur une seringue. La ponction juxta-sternale se fait le plus souvent dans

le 5^e espace intercostal et permet ainsi d'arriver dans le ventricule gauche. On prélève alors à l'aide de la seringue 15 à 20 cc. de sang. La ponction peut être répétée plusieurs jours de suite.

Cette méthode permet d'obtenir des anémies voisines de 3.000.000 de globules.

Soumis à l'action d'injections quotidiennes de vagotonine, ces sujets accusent une rapide augmentation du nombre de leurs globules rouges, pouvant atteindre 1.800.000 en 7 jours comme ce fut le cas de l'un d'eux, celui qui présentait l'anémie la plus intense : 2.580.000 globules rouges par mm³.

Ayant ainsi exposé l'allure des modifications observées, nous ferons connaître d'abord les détails des expériences puis, comme nous l'avons fait jusqu'ici, nous les résumerons en un tableau plus facilement lisible.

DÉTAILS DES EXPÉRIENCES.

1) *Lapin n° 40/58.*

<u>DATES</u>	<u>NUMÉRATIONS</u>
25 mars 1935	4.800.000 globules rouges
26 —	ponction cardiaque, puis 2 mmgr. de vagotonine par kg.
26 —	3.300.000 globules rouges
27 —	3.800.000 —
	3.740.000 —
28 —	3.600.000 —
29 —	4.000.000 —
30 —	3.900.000 —

DATES	NUMÉRATIONS
1 ^{er} avril	4.000.000 globules rouges
5 —	4.100.000 —
10 —	4.100.000 —

L'augmentation enregistrée est de 800.000 en 15 jours.

2) *Lapin n° 40/50.*

25 mars 1935	5.300.000 globules rouges
	de vagotonine par kg.
26 —	ponction cardiaque, puis 2 mmgr.
26 —	3.250.000 globules rouges
27 —	3.550.000 —
28 —	3.630.000 —
29 —	3.900.000 —
30 —	4.000.000 —
1 ^{er} avril	4.000.000 —
5 —	4.200.000 —
10 —	4.300.000 —

L'augmentation est de 1.050.000 en 15 jours.

3) *Lapin n° 40/52.*

25 mars 1935	4.500.000 globules rouges
26 —	ponction cardiaque, puis 2 mmgr.
	de vagotonine par kg.
26 —	3 600.000 globules rouges
27 —	4.170.000 —
28 —	4.190.000 —
29 —	4.170.000 —
30 —	4.180.000 —
1 ^{er} avril	4.100.000 —
5 —	4.170.000 —
10 —	4.500.000 —

L'augmentation enregistrée est de 900.000 en 15 jours.

4) *Lapin n° 7/11.*

<u>DATES</u>	<u>NUMÉRATIONS</u>
25 mars 1935	5.600.000 globules rouges
26 —	ponction cardiaque, puis 2 mmgr. de vagotonine par kg.
26 —	3.690.000 globules rouges
27 —	4.210.000 —
28 —	4.180.000 —
29 —	4.090.000 —
30 —	4.200.000 —
1 ^{er} avril	4.150.000 —
5 —	4.170.000 —
10 —	4.400.000 —

Augmentation de 710.000 en 15 jours.

Les 2 lapins suivants ont subi, les 2, 3 et 5 avril, une ponction de 25 cc., puis ils ont reçu un demi-mmgr. de vagotonine par kilo en injection sous-cutanée.

5) *Lapin n° 40/1.*

6 avril 1935	3.050.000 globules rouges
8 —	3.300.000 —
9 —	3.600.000 —
10 —	3.900.000 —
13 —	4.600.000 —

Augmentation de 1.550.000 en 7 jours.

6) *Lapin beige.*

6 avril 1935	2.580.000 globules rouges
8 —	3.600.000 —
9 —	3.700.000 —
10 —	3.980.000 —
13 —	4.400.000 —

Augmentation de 1.820.000 en 7 jours.

Nous pouvons résumer les expériences dans ce tableau :

N ^o du lapin	Nombre d'hématies du sujet anémié	Durée du traitement	Nombre d'hématies après vagotonine
1	3.300.000	15	4.100.000
2	3.250.000	15	4.300.000
3	3.600.000	15	4.500.000
4	3.690.000	15	4.400.000
5	3.050.000	7	4.600.000
6	2.580.000	7	4.400.000

*
* *

La régénération sanguine post-hémorragique se montre donc très active sous l'influence de la vagotonine.

Elle semble d'autant plus intense que l'anémie est plus importante, comme le laissent supposer les deux derniers exemples.

Anémie expérimentale provoquée par le Plomb (1)

TECHNIQUE

L'anémie expérimentale saturnine peut être provoquée chez le lapin soit par absorption quotidienne de céruse, soit par injection intraveineuse journalière d'acétate de plomb.

(1) Cf. GRANDPIERRE et GROGNOT. — C. R. Soc. Biol, 1936, CXXI, p. 1262.

La technique de la production d'une anémie par ingestion de *céruse* est très simple : elle consiste à faire absorber par l'animal en la mélangeant à ses aliments, une dose journalière de 0 gr. 50 de cette substance. Toutefois cette méthode est grevée d'une lourde mortalité : les deux tiers des sujets succombent. C'est pourquoi nous ne pourrions présenter ici que trois expériences faites d'après cette technique, les trois seuls survivants.

Chez les autres sujets l'anémie a été obtenue par injection quotidienne dans la veine marginale de l'oreille d'une solution d'*acétate neutre de plomb* à 1,83 pour 1.000 à la dose de 1 cc. par kilo, correspondant à 1 mmgr. de plomb par kilo.

Cette méthode fut mise au point par MM. Arthus, Loureau et Silvestre de Sacy en vue de provoquer une anémie intense, relativement stable, peu dangereuse et spécialement apte à l'étude de l'efficacité des produits antianémiques. C'est pour ces raisons qu'elle a été préférée.

Au bout d'une quinzaine d'injections quotidiennes, on obtient une anémie d'environ 1.000.000 à 1.500.000 inférieure aux chiffres initiaux et accompagnée d'une importante diminution du taux de l'hémoglobine.

L'animal est ensuite laissé au repos durant 5 à 6 jours, de façon à s'assurer d'un nombre d'hématies constant, après quoi on le soumet aux injections de vagotonine.

Deux d'entre eux, après avoir été ainsi anémiés, ont servi de témoins. Ils ont fait l'objet de numérations

répétées afin de déterminer leur comportement et de le comparer à celui des sujets ayant reçu de la vago-tonine.

Nous plaçons leur étude immédiatement, afin de donner des exemples concrets des résultats de cette méthode.

Lapins témoins.

Lapin n° 1. Poids 2 k. 600.

Cet animal reçut quotidiennement une injection de 3 cc. de la solution d'acétate de plomb, soit durant 18 jours. Ensuite il fut laissé au repos.

<u>DATES</u>	<u>NUMÉRATIONS</u>
21 novembre 1935	4.450.000 hématies
21 — <i>Début des injections d'acétate de plomb.</i>	
10 déc. <i>Fin des injections.</i>	
11 —	3.350.000 hématies
17 —	3.460.000 —
27 —	3.980.000 —
11 janvier	4.170.000 —

L'anémie observée est donc de 1.100.000 globules inférieure aux chiffres initiaux, que l'organisme n'a pu réparer totalement en 1 mois.

Lapin n° 2. Poids 3 k. 500.

Ce lapin a reçu une injection quotidienne de 4 cc. de la solution d'acétate de plomb, du 12 février au 4 mars, soit pendant 20 jours. Ensuite il a été laissé au repos.

DATES	NUMÉRATIONS	TAUX D'HÉMOGLOBINE
12 février 1936	4.700.000	50 %
12 —	<i>Début des injections d'acétate de plomb.</i>	
20 —	3.500.000	
3 mars	3.260.000	45 %
4 —	<i>Arrêt des injections</i>	
6 —	3.580.000	47 %
14 —	3.810.000	47 %
20 —	3.740.000	47 %
5 avril	4.550.000	50 %

L'anémie est de 1.450.000 globules inférieure aux chiffres initiaux. L'organisme ne l'a pas totalement réparée en 1 mois. Le taux d'hémoglobine est revenu aux chiffres de départ.

ACTION DE LA VAGOTONINE

Les lapins suivants ont été anémiés d'après les techniques indiquées (les 5 premiers reçurent de l'acétate de plomb, les 3 autres de la céruse).

Ensuite, on leur administra quotidiennement en injections sous-cutanée 1 mmgr. de vagotonine VF3 par kilo.

On constate sous l'influence de cette hormone une régénération sanguine intense. Le chiffre initial d'hématies est atteint à nouveau en 7 à 12 jours environ, alors que chez le lapin témoin il a fallu plus d'un mois pour arriver à ce même résultat.

Parallèlement au nombre des hématies on voit s'élever le taux d'hémoglobine qui tend vers le taux initial.

Si le traitement se prolonge, l'augmentation s'accroît au point d'atteindre un chiffre supérieur de 1 million au chiffre normal de l'individu étudié, ainsi qu'on l'avait déjà noté chez l'animal sain.

Enfin, cette régénération se montre très stable. Des lapins suivis pendant plusieurs mois après arrêt de la vagotonine, n'ont montré que des fléchissements peu importants par rapport aux chiffres obtenus en fin de traitement.

Suivant encore le plan déjà adopté dans les autres chapitres, nous allons exposer les détails de chaque expérience et ensuite condenser les résultats dans quelques tableaux dégageant les aspects particuliers du phénomène.

DÉTAILS DES EXPÉRIENCES.

1^{er} Groupe : Anémie par l'acétate de plomb.

1) *Lapin* 41/14. Poids 2 k. 400.

DATES	NUMÉRATIONS	TAUX D'HÉMOGLOBINE
21 novembre 1935	4.400.000	
21 — <i>Début de l'acétate de plomb.</i>		
7 décembre	3.470.000	54 %
7 — <i>Arrêt de l'acétate de plomb et repos</i>		
17 décembre <i>Début de la vagotonine</i>		
23 —	3.910.000	56 %
9 janv. 1936	5.220.000	67 %
13 — <i>Arrêt de la vagotonine</i>		
1 ^{er} février	5.740.000	57 %
7 —	5.370.000	67 %

Maximum de l'augmentation : 2.270.000 hématies.

Dépasse de 1.340.000 globules le chiffre initial.

Grande stabilité de cette augmentation.

2) *Lapin* 41/99. Poids 2 k. 400.

DATES	NUMÉRATIONS	TAUX D'HÉMOGLOBINE
21 nov. 1935	4.380.000	
21 nov. au 9 déc. :	<i>Acétate de plomb, puis repos.</i>	
11 —	3.360.000	
17 —	3.370.000	50 %
—	<i>Début de la vagotonine</i>	
27 —	4.130.000	58 %
11 janv. 1936	5.710.000	67 %
13 —	<i>Arrêt de la vagotonine</i>	
4 février	5.300.000	60 %
20 mars	4.750.000	64 %

Augmentation de 2.340.000 hématies en 24 jours.

Dépasse de 1.330.000 le chiffre initial.

3) *Lapin* 41/10. Poids 2 k. 200.

25 nov. 1935	4.400.000	
25 —	<i>Début de l'acétate de plomb</i>	
11 décembre	3.610.000	
11 —	<i>Arrêt de l'acétate de plomb et repos.</i>	
17 —	3.710.000	53 %
17 —	<i>Début de la vagotonine</i>	
30 —	4.440.000	
7 janv. 1936	5.750.000	71 %
13 —	<i>Arrêt de la vagotonine</i>	
4 février	5.720.000	75 %
20 mars	5.290.000	78 %

Augmentation de 2.000.000 d'hématies en 20 jours.

Atteint à nouveau son chiffre normal en 13 jours.

Dépasse de 1.350.000 le chiffre initial.

4) *Lapin 41/39. Poids 3 k. 500.*

DATES	NUMÉRATIONS	TAUX D'HÉMOGLOBINE
6 février 1936	4.640.000	69 %
6 — <i>Début de l'acétate de plomb</i>		
13 —	4.200.000	55 %
18 —	3.770.000	44 %
18 — <i>Arrêt de l'acétate de plomb, repos.</i>		
29 —	3.570.000	45 %
2 mars	3.500.000	
2 — <i>Début de la vagotonine</i>		
6 —	4.420.000	59 %
9 —	4.720.000	60 %

Augmentation de 1.220.000 hématies en 7 jours, atteignant le chiffre du départ.

Retour rapide du taux d'hémoglobine antérieur.

5) *Lapin 41/44. Poids 2 k. 700.*

6 février 1936	4.780.000	68 %
6 — <i>Début de l'acétate de plomb.</i>		
20 —	3.580.000	
24 — <i>Arrêt de l'acétate de plomb. repos.</i>		
29 —	3.470.000	36 %
2 mars	3.400.000	
2 — <i>Début de la vagotonine</i>		
8 —	4.510.000	59 %
9 —	4.840.000	66 %
14 —	4.850.000	64 %
5 avril	5.300.000	
— <i>Arrêt de la vagotonine</i>		
30 —	4.680.000	66 %

Augmentation de 1.900.000 en 1 mois. Retour rapide du taux d'hémoglobine primitif. Le chiffre initial est atteint à nouveau en 7 jours.

2^e Groupe : Anémie par la Céruse.

6) Lapin blanc. Poids 2 k. 400.

DATES	NUMÉRATIONS	TAUX D'HÉMOGLOBINE
15 janv. 1936	4.630.000	66 %
15 —	<i>Début de la céruse. . . .</i>	
25 —	3.780.000	49 %
1 ^{er} février	3.000.000	41 %
1 —	<i>Arrêt de la céruse. Repos.</i>	
4 —	<i>Début de la vagotonine.</i>	
6 —	3.300.000	43 %
13 —	4.170.000	44 %
24 —	4.300.000	
26 —	4.410.000	49 %
29 —	4.730.000	42 %

Augmentation de 1.730.000 en 25 jours.

7) Lapin fauve de 2 k. 600.

4 fév. 1936	4.600.000	60 %
4 —	<i>Début de la céruse.</i>	
18 —	3,820.000	44 %
23 —	<i>Arrêt de la céruse. Repos.</i>	
24 —	3.230.000	
2 mars	3.500.000	
2 —	<i>Début de la vagotonine.</i>	
5 —	3.860.000	
7 mars	4.280.000	57 %
14 —	4.750.000	67 %
7 avril	<i>Arrêt de la vagotonine.</i>	
3 juin	5.400.000	
30 août	4.710.000	69 %

Augmentation de 1.250.000 en 12 jours et retour au chiffre initial. Ce chiffre a augmenté encore jusqu'à 1.900.000 après 2 mois de cessation de traitement.

Le taux final d'hémoglobine dépasse le taux initial.

8) *Lapin gris noir*. N° 41/64. Poids 2 k. 950.

DATES	NUMÉRATIONS	TAUX D'HÉMOGLOBINE
4 fév. 1936	4.820.000	65 %
4 —	<i>Début de la céruse.</i>	
12 —	3.770.000	50 %
17 —	<i>Arrêt de la céruse. Repos.</i>	
20 —	3.770.000	
24 —	3.440.000	
29 —	3.480.000	40 %
2 mars	3.520.000	
2 —	<i>Début de la vagotonine.</i>	
5 —	4.740.000	56 %
7 —	5.200.000	64 %
14 —	5.200.000	65 %

Augmentation de 1.680.000 en 5 jours. Retour au chiffre initial en 3 jours.

Retour très rapide du taux d'hémoglobine primitif.

TABLEAU

RÉSUMANT LES EXPÉRIENCES

No des lapins	Nbre initial d'hématies	Nbre d'hématies après anémie	Nbre de jours de traitement p ^r revenir au chiffre initial	Maxim ^{um} observé	Nbre de jours de traitement pour obtenir ce maximum
1	4.400.000				
2	4.380.000	3.370.000	10	5.200.000	16
3	4.400.000	3.710.000	13	5.710.000	25
4	4.640.000	3.500.000	7	5.750.000	20
5	4.780.000	3.400.000	7	5.350.000	33
6	4.630.000	3.000.000	25		
7	4.600.000	3.230.000	12		
8	4.820.000	3.480.000	3	5.200.000	12

Dans ce tableau nous avons cherché à mettre en évidence les points suivants :

— le temps nécessaire pour revenir aux chiffres initiaux, qui est de 7 à 12 jours ;

— la valeur absolue de la régénération sanguine qui peut être de 2.000.000 et même 2.340.000 globules par mm³ (Exemple 2). Les maxima observés peuvent alors dépasser de 1.000.000 à 1.400.000 globules (n^{os} 2 et 3) les chiffres initiaux de l'animal avant anémie.

*
* *

Cette régénération est très stable, et longtemps après cessation de vagotonine on peut encore trouver des chiffres d'hématies notablement supérieurs aux chiffres initiaux ainsi qu'en témoigne le tableau suivant :

N ^o des lapins	Chiffre initial d'hématies	Maximum atteint en cours de traitement	Durée de l'arrêt de vagotonine	Nombre d'hématies restantes
1	4.400.000	5.220.000	20 jours	5.740.000
2	4.380.000	5.710.000	20 —	5.300.000
3	4.400.000	5.740.000	20 —	5.720.000
3	—	—	40 —	5.290.000
7	4.600.000	4.750.000	60 —	5.400.000
2	4.380.000	5.710.000	60 —	4.750.000
7	4.600.000	4.750.000	150 —	4.710.000

*
* *

Le tableau suivant démontre que le taux de l'hémoglobine qui, sous l'influence du plomb, avait baissé, remonte quand l'animal est soumis aux injections de vagotonine, qu'il tend vers le chiffre initial et qu'il reste stable après cessation de l'hormone.

Taux d'hémoglobine.

N ^o du lapin	Initial	Après anémie	Après traitement	Après arrêt
1		54 %	67 %	67 %
2		50 %	67 %	64 %
3		53 %	71 %	78 %
4	69 %	44 %	60 %	
5	68 %	36 %	64 %	66 %
6	66 %	41 %	49 %	
7	60 %	44 %	67 %	69 %
8	65 %	40 %	65 %	

Conclusions

Chez l'animal en état d'anémie expérimentale, les injections quotidiennes de vagotonine se montrent capables de provoquer une régénération sanguine :

— très rapide comparativement aux témoins puisque le chiffre initial peut être atteint en 7 à 12 jours, alors que chez ceux-ci il faut plus d'un mois pour obtenir le même résultat ;

— très intense, car elle peut être de 2.400.000 hématies au mm³. Le nombre d'hématies peut alors dépasser de 1.000.000 le nombre initial de l'animal ;

— très stable puisqu'on peut trouver, plusieurs mois après cessation de vagotonine, des chiffres notablement supérieurs aux chiffres initiaux ;

— s'accompagnant d'une augmentation du taux de l'hémoglobine qui revient à son taux initial et s'y stabilise.

II. - Étude de l'Action de la Vagotonine sur des Anémies en Clinique

En présence de ces exemples typiques de régénération sanguine expérimentale sous l'influence de la vagotonine, on a été tout naturellement amené à étudier l'action de cette hormone sur des cas d'anémie en clinique.

Cette substance fut utilisée sur des anémies de types divers et en relation avec des étiologies très différentes. Les uns étaient des états neuro-anémiques, d'autres des anémies post-hémorragiques sévères, d'autres des anémies pernicieuses progressives cryptogénétiques, d'autres enfin semblaient dépendantes d'étiologies diverses : syphilis, paludisme.

Nous les étudierons en les groupant sous les rubriques suivantes :

- 1° Etats anémiques légers et moyens.
- 2° Etat sévère d'anémie post-hémorragique.
- 3° Anémies pernicieuses.

États anémiques légers et moyens.

OBSERVATION I

(Docteur Got.)

Mme S. Madeleine, âgée de 40 ans.

Malade internée à l'asile de Stephansfeld, puis de Sarreguemines.

Diagnostic : Mélancolie anxieuse avec anémie. Etat dépressif avec idées délirantes d'auto-accusation, crainte d'être condamnée, idées de suicide, pauvreté idéique, monotonie de la mimique et de l'expression verbale. Elle avait déjà été internée à l'âge de 19 ans pour état d'excitation.

Le 9 mars 1935. Une numération accuse le chiffre de 3.460.000 hématies. A partir de cette date, on lui fait matin et soir une injection intramusculaire de 20 mgr de vago-tonine.

Les numérations répétées tous les deux jours indiquent les nombres suivants d'hématies.

9 mars	3.460.000
11 »	4.692.000
13 »	4.860.000
15 »	4.590.000

Outre cette importante amélioration de l'anémie, on note, à partir du quatrième jour, une transformation complète de la malade au point de vue psychique. Etat d'euphorie, souriante. Elle a retrouvé le sommeil. Le teint se colore, l'appétit augmente.

La malade sort le 25 mars.

OBSERVATION II

(Docteur GOT.)

G. Alphonse, 24 ans.

Diagnostic : Etat dépressif sur fond de débilité mentale avec anémie.

Idées de culpabilité, agitation anxieuse, refus partiel d'aliments, insomnie, onirisme auditif et visuel.

Traité à la vagotonine 20 mmgr. à chaque injection, deux par jour pendant 14 jours, depuis le 23 mars.

Les numérations d'hématies indiquent les chiffres suivants :

23 mars 1935		3.950.000
27 »		4.730.000
29 »		5.140.000
30 »		5.760.000
2 avril		5.320.000
4 »		5.530.000

A partir du quatrième jour, outre l'amélioration de l'anémie, on observe une amélioration nette de l'état mental.

L'anxiété disparaît. Il s'alimente normalement.

Ces deux observations résumées ont été publiées *in extenso* dans la thèse de M^{me} P. Gardien-Jourd'heuil. Nous avons surtout insisté ici sur l'augmentation du nombre des globules rouges grâce à la vagotonine. Nous avons cependant cru intéressant de mentionner en même temps les remarquables résultats psychiques obtenus.

(Cf.) La vagotonine dans les états anxieux. Lyon 1935.

OBSERVATION III

Mme T... Malade du laboratoire.

Diagnostic : Anémie d'intensité moyenne. Grosse asthénie.

Le 2 février 1936.

Hématies : 2.720.000.

Globules blancs : 4.500.

Taux d'hémoglobine : 23 %.

Formule leucocytaire.

Mononucléaires : 30 %.

Grands : 5 %.

Petits : 25 %.

Polynucléaires : 70 %.

Neutrophiles : 65 %.

Basophiles : 5 %.

Eosinophiles : 0 %.

Reçoit à partir de cette date une ampoule de vagotonine en injection intra-musculaire matin et soir une demi-heure avant les repas.

Le 15 février.

Hématies : 3.580.000.

Hémoglobine : 30 %.

Hématies nucléaires basophiles.

Le 4 mars.

Hématies : 3.900.000.

Globules blancs : 5.800.

Taux d'hémoglobine : 39 %.

Formule leucocytaire :

Mononucléaires : 34 %.

Grands : 5 %.

Petits : 29 %.

Polynucléaires : 66 %.

Neutrophiles : 60 %.

Basophiles : 4 %.

Eosinophiles : 2 %.

Les examens postérieurs peuvent être résumés dans ce tableau :

DATES	NUMÉRATIONS	TAUX D'HÉMOGLOBINE
27 mars	4.120.000	42 %
	<i>Arrêt de la vagotonine.</i>	
25 avril	4.010.000	37 %
1 ^{er} mai.	<i>On redonne de la vagotonine jusqu'au 8 mai.</i>	
11 —	4.630.000	34 %
	<i>Elle se sent bien et reprend son travail habituel.</i>	
16 mai	3.590.000	36 %
16 —	<i>Hémoantoxine et ferrophytine.</i>	
27 juin	4.270.000	42 %
	<i>Août. Arrêt de la vagotonine.</i>	
13 novembre	4.790.000	
19 décembre	4.940.000	52 %
	Globules blancs : 8.300	
	Mononucléaires :	30 %
	Polynucléaires :	
	neutrophiles :	69 %
	eosinophiles :	1 %
	Valeur globulaire en gr. : 14,7.	

Cette malade a réalisé un gain d'environ 2.000.000 de globules rouges et 20 % d'hémoglobine.

Le 19 décembre elle présente un chiffre de 4.940.000 globules rouges légèrement plus élevé que celui accusé

en fin de traitement, soulignant ainsi la stabilité de la régénération sanguine après 5 mois d'arrêt.

OBSERVATION IV

Mme H. Malade du laboratoire.

Diagnostic : Asthénie très importante avec anémie légère.

Cette personne reçut 24 injections de vagotonine échelonnées de la façon suivante entre le 23 avril et le 10 mai 1936.

Du 23 au 27 avril,

Du 1^{er} au 4 mai,

Du 6 au 10 mai,

2 injections de 2 cgr de vagotonine par jour.

Nous présentons les résultats obtenus sous forme d'un tableau.

DATES	NUMÉRATIONS	TAUX D'HÉMOGLOBINE
8 avril 1936	3.250.000	55 %
23 —	<i>Début de la vagotonine.</i>	
26 mai	3.680.000	50 %
29 —	3.870.000	47 %
4 juin	4.170.000	48 %

Dès le 29 mai, on peut noter que l'état général est très amélioré, l'appétit est bon, les digestions faciles.

Elle accuse moins de lassitude. Elle fait plus facilement des marches.

L'état général se montre encore très bon le 4 juin.

Elle se sent très bien.

Anémie post-hémorragique.

OBSERVATION V

M. H..., 55 ans. (Observation de MM. SANTENOISE,
DROUET et GRANDPIERRE (1).

Epistaxis graves à répétition.

Entre à l'hôpital le 8 février. Tamponnement des fosses
nasales.

Examen du sang (avant traitement).

Globules rouges : 870.000.

Globules blancs : 8.100.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles : 74 %.

Lymphocytes : 4 %.

Moyens mononucléaires non granuleux : 13 %.

Moyens mononucléaires granuleux : 1%.

Grands mononucléaires : 8 %.

Hémoglobine au litre de sang : 8 p. 100.

Taux d'hémoglobine : 34,3 %.

Valeur globulaire : 1,74.

Le malade reçoit une injection intramusculaire matin et
soir du contenu d'une ampoule de vagotonine, sans régime
particulier, ni autre traitement.

Après treize jours de traitement, soit 25 ampoules de
20 mmgr.

Examen du sang capillaire :

Globules rouges : 2.510.000.

Globules blancs : 11.000.

(1) Cf. Action de la vagotonine sur l'anémie. — *Bulletin
Acad. de Méd.*, 4 juin 1935, CXIII, n° 21.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles : 72 %.
Polynucléaires éosinophiles : 3 %.
Polynucléaires basophiles : 9 %.
Lymphocytes : 3 %.
Moyens mononucléaires non granuleux : 14 %.
Moyens mononucléaires granuleux : 0.
Grands mononucléaires : 6 %.

Sang veineux :

Globules rouges : 2.510.000.
Globules blancs : 11.300.
Polynucléaires neutrophiles : 65 %.
Polynucléaires basophiles : 0.
Polynucléaires éosinophiles : 1 %.
Lymphocytes : 4 %.
Moyens mononucléaires non granuleux : 19 %.
Moyens mononucléaires granuleux : 0.
Grands mononucléaires : 11 %.

Après 25 jours de traitement (50 ampoules de 20 mmgr.).

Examen du sang capillaire.

Globules rouges : 4.210.000.
Globules blancs : 10.650.
Polynucléaires neutrophiles : 50 %.
Polynucléaires éosinophiles : 3 %.
Polynucléaires basophiles : 1 %.
Lymphocytes : 15 %.
Moyens mononucléaires non granuleux : 14 %.
Moyens mononucléaires granuleux : 5 %.
Grands mononucléaires : 12 %.

Sang veineux.

Globules rouges : 4.170.000.

Globules blancs : 7.500.

Polynucléaires neutrophiles : 45 %.

Polynucléaires éosinophiles : 3 %.

Polynucléaires basophiles : 1 %.

Lymphocytes : 15 %.

Moyens mononucléaires non granuleux : 16 %.

Grands mononucléaires granuleux : 15 %.

Hémoglobine au litre de sang : 82 %. Taux : 58,5 %.

Valeur globulaire : 0,70.

Le malade quitte l'hôpital avec un très bon état général, ne se sentant aucune fatigue, aucun trouble et n'ayant plus présenté d'épistaxis.

*
**

En résumé, après 25 jours de traitement, l'augmentation du nombre des globules rouges est de 3.240.000 et le taux d'hémoglobine passe de 34,3 % à 58,5 %.

Anémies cryptogénétiques.

PREMIER CAS

OBSERVATION VI

Anémie pernicieuse vraisemblablement cryptogénétique,
publiée par MM. SANTENOISE, DROUET et GRANDPIERRE (1).

Mlle B..., 37 ans, sténo-dactylo. Entre à l'hôpital en janvier 1935 pour un état anémique prononcé datant de 2 ans.

(1) Cf. Action de la vagotonine sur l'anémie. — *Bulletin Acad. Méd.*, 4 juin 1935, CXIII, n° 21.

Le début a été lent et insidieux, l'évolution a été irrégulière avec des périodes d'améliorations dues au traitement par l'Hépatrol, l'Estomon et deux transfusions sanguines, périodes suivies assez rapidement de rechutes.

A aucun moment, le taux des globules ne put dépasser 4.000.000, même dans les périodes d'améliorations accentuées.

Dans les antécédents de la malade, on note des épisodes fébriles caractérisés par des accès à 40°, se répétant de façon hebdomadaire et pendant plusieurs semaines, pendant la guerre, à l'occasion d'un séjour à Marseille.

D'autre part, il y a quatre ans, elle a subi une ovariectomie unilatérale pour kyste de l'ovaire.

L'examen à l'entrée (7 janvier 1935) montre l'existence d'une anémie marquée avec fatigue, asthénies, petits accès fébriles. La recherche de l'hématozoaire est négative.

La réaction de Henry est négative.

Le foie est normal, la rate légèrement percutable. Pas d'adénopathie, rien à l'estomac (un peu d'hypochlorhydrie à l'épreuve de l'histamine).

Rien aux poumons, à l'appareil circulatoire et à l'appareil urinaire.

Azotémie : 0,35.

Métabolisme basal : + 7,3.

L'abdomen est souple. L'exploration du bassin ne révèle rien d'anormal. Présence d'hémoglobine dans les selles. Epistaxis, ecchymoses faciles, signe du lacet positif.

Examen du sang, le 8 janvier 1935.

Globules rouges : 3.120.000.

Globules blancs : 10.600.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles : 49 %.
Polynucléaires basophiles : 2 %.
Polynucléaires éosinophiles : 2 %.
Lymphocytes : 14 %.
Moyens mononucléaires non granuleux : 16 %.
Moyens mononucléaires granuleux : 3 %.
Grands mononucléaires : 14 %.
Résistance globulaire normale.
Hémoglobine au litre de sang : 57 %.
Taux d'hémoglobine : 42 %.

On fait un essai de traitement avec 7 injections d'hémosta qu'on arrête vers le 18 janvier.

La numération globulaire montre une légère amélioration.

Globules rouges : 3.840.000.

Globules blancs : 11.400.

Formule leucocytaire.

Polynucléaires neutrophiles : 48 %.
Polynucléaires basophiles : 0.
Polynucléaires éosinophiles : 0.
Lymphocytes : 26 %.
Moyens mononucléaires non granuleux : 16 %.
Moyens mononucléaires granuleux : 1 %.
Grands mononucléaires : 15 %.
Hémoglobine au litre de sang : 77 %.
Taux d'hémoglobine : 55 %.
Valeur globulaire : 0,72.

On laisse la malade sans traitement pendant 3 jours et le 22 janvier on commence une série d'injections de vago-tonine, deux par jour.

Le 2 février.

Après 25 injections, soit 13 jours de traitement, les examens effectués donnent les chiffres suivants :

Globules rouges : 4.510.000.

Globules blancs : 12.000.

Formule leucocytaire.

Polynucléaires neutrophiles : 41 %.

Polynucléaires basophiles : 38 %.

Polynucléaires éosinophiles : 4 %.

Lymphocytes : 38 %.

Moyens mononucléaires non granuleux : 9 %.

Moyens mononucléaires granuleux : 2 %.

Grands mononucléaires : 8 %.

Hémoglobine au litre : 85 gr.

Taux d'hémoglobine : 60 %.

On note également une anisocytose.

La vagotonine est arrêtée pendant 3 semaines et pendant ce temps, la malade ne reçoit que quelques injections d'une composition à base de fer.

L'état général est très bon. Il n'existe aucune sensation de fatigue.

Le 27 février.

Un nouvel examen du sang montre :

Sang capillaire.

Globules rouges : 4.340.000.

Globules blancs : 9.200.

Formule leucocytaire.

Polynucléaires neutrophiles : 70 %.

Polynucléaires basophiles : 0.

Polynucléaires éosinophiles : 5 %.

Lymphocytes : 22 %.

Moyens mononucléaires non granuleux : 7 %.

Moyens mononucléaires granuleux : 1 %.

Grands mononucléaires : 12 %.

Hémoglobine au litre de sang : 63,2.

Taux d'hémoglobine : 45 %.

Valeur globulaire : 0,52.

On recommence une nouvelle série de 25 injections de vagotonine en 13 jours.

Le 14 mars (sang capillaire).

Globules rouges : 3.850.000.

Globules blancs : 4.000.

Formule leucocytaire.

Polynucléaires neutrophiles : 67 %.

Polynucléaires basophiles : 0.

Polynucléaires éosinophiles : 6 %.

Lymphocytes : 4 %.

Moyens mononucléaires non granuleux : 13 %.

Moyens mononucléaires granuleux : 1 %.

Grands mononucléaires : 9 %.

Sang veineux.

Globules rouges : 4.150.000.

Globules blancs : 6.200.

Polynucléaires neutrophiles : 63 %.

Polynucléaires basophiles : 3 %.

Polynucléaires éosinophiles : 2 %.

Lymphocytes : 4 %.

Moyens monocytes non granuleux : 10 %.

Moyens monocytes granuleux : 7 %.

Hémoglobine au litre de sang : 76 gr.

La malade est revue le 27 mars sans avoir repris aucun traitement. Un nouvel examen de sang montre :

Globules rouges : 4.120.000.

Globules blancs : 6.200.

Formule leucocytaire.

Polyynucléaires neutrophiles : 66 %.

Lymphocytes : 3 %.

Moyens mononucléaires non granuleux : 23 %.

Moyens mononucléaires granuleux : 0.

Grands mononucléaires : 6 %.

Hémoglobine au litre : 92 gr.

Taux d'hémoglobine : 65,7 %.

Valeur globulaire : 0,80.

SECOND CAS

OBSERVATION VII

Malade du Docteur LOUYOT, Chef de clinique médicale.

Observation résumée, publiée *in extenso* dans la *Revue Médicale de Nancy*, le 1^{er} janvier 1936.

Mme T..., 45 ans. Pas d'antécédents héréditaires.

Antécédents personnels. — A l'âge de 25 ans, au cours d'un séjour en Tunisie, elle a maigri de plusieurs kilos sans cause apparente, sans crise de paludisme caractérisé. Elle a fait ensuite un séjour au Tonkin sans accident infectieux ou parasitaire.

(1) Cf. DR LOUYOT. — C. R. *Revue Méd. de Nancy*, 1^{er} janvier 1936, LXIV, n° 1.

En septembre 1935, elle vient consulter pour une sensation de dérobement des membres inférieurs avec impression de chute imminente, mais sans chute réelle, et de doigts morts. Elle ne présente aucun signe de la série tabétique ni d'irritation pyramidale.

Cette femme est nerveuse, émotive. On ne voit ni goître ni tremblement digital. Elle ne présente pas de décoloration nette des muqueuses. En décembre 1934, apparaissent de vives douleurs à type fulgurant dans les membres inférieurs.

Quelques jours après, de vives douleurs gastriques sans horaire fixe se font sentir, mais on n'observe toujours aucun symptôme de tabès confirmé.

Le 1^{er} janvier 1935, émission d'une selle noirâtre très abondante, traduisant une hémorragie intestinale survenue après de violentes coliques et suivie de syncope.

Elle se trouve dans un état de grande faiblesse et les muqueuses sont très pâles, le pouls est rapide. La température va osciller pendant 2 à 3 semaines entre 37°5 et 38°4.

L'auscultation révèle un souffle systolique apexien.

Le foie déborde des fausses côtes de 1 à 2 travers de doigt et la rate est nettement palpable. L'examen du système nerveux ne révèle aucun trouble organique, malgré la vivacité des réflexes tendineux.

La numération globulaire et la formule leucocytaire font porter le *diagnostic d'anémie moyenne*. Mais *il n'est pas possible d'en fixer la véritable étiologie* à cause de l'hémorragie intestinale qui semble l'avoir produite en échappant à toute investigation.

Pourtant, malgré l'absence d'une formule du type pernicieux, et d'un tubage gastrique, on se base sur l'inappétence et les crises douloureuses gastriques pour traiter cette malade comme une biermérianne.

Un premier traitement opothérapique, gastrique et hépatique, fait légèrement diminuer les douleurs, tandis que l'appétit renaît. Le chiffre des globules s'élève, mais fléchit à nouveau lorsque l'on substitue la méthode de Fontes et Thivolle à celle de Whipple. Le foie et la rate ne bougent pas. L'estomon, abandonné un moment, est bientôt repris en raison d'un fléchissement de l'appétit.

On reprend donc la gastrothérapie, mais en y adjoignant cette fois une cure de vagotonine.

Dès les premières injections, les douleurs disparaissent définitivement et font place à une sensation de bien-être et d'euphorie.

La cessation des signes subjectifs apparaît comme tout à fait remarquable et c'est là un fait capital de cette étude clinique. Les globules blancs qui avaient marqué un accroissement numérique anormal reviennent vite au taux de 5.600.

Quoique l'histoire de cette femme n'ait révélé aucun accès de paludisme franc, nous nous basons sur l'état du foie et de la rate, et sur le fait qu'elle a séjourné aux colonies pour adjoindre à la vagotonine une dose modérée de quinine. Aussitôt les globules rouges augmentent à nouveau pour s'arrêter encore après substitution de l'estomon à la quinine. Cependant les muqueuses restent pâles par pauvreté du sang en hémoglobine.

Enfin, le 6 mai, le flux menstruel réapparaît, alors qu'il ne s'était pas manifesté depuis le 10 décembre.

Depuis le 23 février on n'a jamais cessé les injections de vagotonine. D'abord quotidiennes, elles ont été pratiquées tous les deux, puis tous les jours, au fur et à mesure de l'amélioration.

En mai, la malade est soumise à une nouvelle cure hépatothérapique élevant une fois de plus le nombre des globules rouges.

Le Docteur Louyot ajoute :

Il serait vain de vouloir épiloguer sur un tel cas où il n'est pas possible de porter un diagnostic précis et où par conséquent l'étiologie reste totalement inconnue.

A défaut de ces éléments, nous nous sommes donc contenté du traitement symptomatique d'une anémie s'annonçant par ailleurs grave et qui avait pu nous faire penser à un syndrome neuro-anémique en raison des phénomènes nerveux et sensitifs du début. Les différentes méthodes mises en œuvre ont contribué alternativement à faire cesser cette anémie, mais par paliers, leur activité semblant s'épuiser au bout d'un certain temps seul l'hémoston est resté sans effet.

Devant un cas aussi complexe, il nous semble difficile d'apprécier le rôle spécifiquement anti-anémique qu'a pu jouer la vagotonine; ce qui paraît certain, c'est que la réglobulisation rouge, qui malgré l'extrait de foie et d'estomac ne parvenait pas à franchir le seuil de 3.500.000 s'est accélérée pour arriver près de la normale quand la vagotonine a été introduite dans le traitement.

D'autre part, l'activité de la vagotonine s'est traduite par deux ordres de faits : en faisant cesser les phénomènes subjectifs douloureux et pénibles d'ordre névritique et en procurant à la malade une sensation de bien-être et d'euphorie dont la valeur est loin d'être négligeable, enfin en enrayant l'augmentation progres-

sive et anormale des globules blancs et en rétablissant la proportion de ces éléments dont la formule de début traduisait la tendance à la polynucléose.

TROISIÈME CAS

OBSERVATION VIII

Mme D..., 45 ans. Observation de M. le Professeur DROUET.

Ses *antécédents* sont les suivants : Mariée à 22 ans, 2 fausses couches, une grossesse extra-utérine.

Appendicectomie en 1933.

Histoire de la maladie :

Depuis le mois d'octobre 1934, son état général s'est modifié. Après une courte période fébrile accompagnée de sensation douloureuse dans la région hépato-vésiculaire, elle présente de l'essoufflement, une asthénie considérable, des palpitations au moindre effort, des vertiges et des bourdonnements d'oreille.

Elle entre en août 1935 à la clinique médicale de M. le Professeur Etienne.

A ce moment, elle présente un état subfébrile avec température oscillant de 37°2 à 37°9. Le teint est pâle, plutôt terreux, un peu d'œdème aux chevilles.

On ne note rien de particulier du côté pulmonaire, ni du côté nerveux. Le foie est normal, mais la vésicule est douloureuse à la pression.

Il existe de la cystite et un peu d'albumine dans les urines.

Il y aurait eu antérieurement colibacillurie. Du côté cardio-artériel, l'examen montre l'existence d'un souffle méso-cardiaque anémique. La tension prise au Vaquez est de 11-7.

L'appétit paraît conservé, mais la faiblesse est considérable et la malade accuse un amaigrissement notable.

Quelques examens sont effectués dès son entrée au service.

Plusieurs hémocultures et séro-agglutinations sont négatives.

L'examen des urines montre la présence de nombreux colibacilles et entérocoques.

Le B. W. est positif dans le sang et l'azotémie est à 0,27.

Le 3 septembre, un examen du sang montre :

Globules rouges : 1.580.000.

Globules blancs : 5.600.

Formule leucocytaire.

Polynucléaires neutrophiles : 40 %.

Polynucléaires éosinophiles : 0.

Polynucléaires basophiles : 2 %.

Lymphocytes : 42 %.

Mononucléaires moyens non granuleux : 16 %.

Globules rouges : 21 %.

Anisocytose, poïkilocytose, polychromatophilie.

Un tubage gastrique avec épreuve à l'histamine montre une anachlorhydrie complète.

Un traitement à l'extrait de foie (Hépatrol) est institué.

Le 17 septembre, un nouvel examen de sang montre :

Globules rouges : 2.580.000.

Globules blancs : 14.750.

Formule leucocytaire.

Polynucléaires neutrophiles : 61 %.

Lymphocytes : 29 %.

Mononucléaires moyens non granuleux : 8 %.

Grands mononucléaires : 20 %.

L'état général s'est un peu amélioré et les forces sont meilleures. On commence un traitement spécifique par l'acétylarsan en interrompant l'hépatothérapie. On fait 12 injections d'acétylarsan.

Le 1^{er} octobre, en cours de traitement.

Globules rouges : 2.880.000.

Globules blancs : 7.450.

Formule leucocytaire.

Polynucléaires neutrophiles : 50 %.

Polynucléaires éosinophiles : 7 %.

Polynucléaires basophiles : 1 %.

Lymphocytes : 16 %.

Mononucléaires moyens non granuleux : 15 %.

Mononucléaires granuleux : 4 %.

Grands mononucléaires : 7 %.

Le 11 octobre, à la fin du traitement arsénical.

Globules rouges : 4.240.000.

Globules blancs : 4.800.

Formule leucocytaire.

Polynucléaires neutrophiles : 47 %.

Polynucléaires éosinophiles : 7 %.

Polynucléaires basophiles : 10 %.

Lymphocytes : 8 %.

Mononucléaires moyens non granuleux : 38 %.

Mononucléaires moyens granuleux : 1 %.

Grands mononucléaires : 8 %.

Après un arrêt de quelques jours dans le traitement, on institue une thérapeutique d'abord unique par *injections de vagotonine*, pendant 12 jours, puis pendant une nouvelle période de 12 jours associée à un début de traitement par néosalvarsan.

Le 13 novembre, quand la malade quitte le service, son état général est redevenu à peu près normal, ses forces meilleures lui permettent de reprendre son travail.

Le 13 novembre, un examen de sang montre :

Globules rouges : 4.260.000.

Globules blancs : 5.600.

Formule leucocytaire.

Polynucléaires neutrophiles : 44 %.

Polynucléaires éosinophiles : 6 %.

Lymphocytes : 42 %.

Mononucléaires moyens non granuleux : 2 %.

Mononucléaires granuleux : 5 %.

Grands mononucléaires : 1 %.

La malade continue à domicile son traitement par la vagotonine et le néosalvarsan.

*
**

En résumé : Il s'agit dans cette observation d'une malade présentant un syndrome anémique grave vraisemblablement secondaire et lié à une spécificité méconnue, écrit M. le Professeur Drouet.

L'hépatothérapie associée au traitement arsenical commençait à modifier favorablement cette anémie.

Nous avons voulu toutefois vérifier l'activité érythropoïétique de la vagotonine dans ce cas et nous avons substitué cette dernière thérapeutique qui a

fait accroître le nombre des globules rouges de 3 millions 240.000 à 4.260.000. Cette amélioration s'est effectuée en un temps qui peut sembler relativement long, près d'un mois, mais la raison de cette lenteur tient à une erreur involontaire de technique, pendant les douze premiers jours la malade n'ayant reçu qu'une seule injection journalière de vagotonine au lieu de deux que comporte le traitement normal.

QUATRIÈME CAS

OBSERVATION IX

M. B., capitaine en retraite. Malade du laboratoire.

Gros anémique bien corrigé par le foie de veau, mais qui, lorsqu'il abandonne son traitement quelques jours, tombe à un taux de globules voisin de 2.000.000.

Toutefois, il éprouve pour le foie de veau, au bout d'un certain temps, un véritable dégoût, avec nausées et troubles gastro-intestinaux. C'est alors qu'on le traite par la vagotonine. Le chiffre des hématies se maintient. Les symptômes fonctionnels sont très améliorés par la vagotonine, pour empirer à nouveau quand on revient à la médication à base de foie.

Le 31 février 1936, il présente :

Globules rouges : 4.630.000.

Globules blancs : 8.000.

Taux d'hémoglobine : 90 %.

Il cesse le foie le 31 mars 1936.

Le 31 mars, ses chiffres sont les suivants :

Globules rouges : 4.630.000.

Taux d'hémoglobine : 85 %.

Il reçoit deux ampoules de 2 cgr. chacune de vagotonine en injection intra-musculaire par jour et pendant 8 jours.

6 avril.

Globules rouges : 4.720.000.

Taux d'hémoglobine : 90 %.

11 avril.

Globules rouges : 4.810.000.

Taux d'hémoglobine : 89 %.

Il se sent bien, l'intestin est plus libre, alors qu'autrefois il avait tendance à la constipation. Il ne se plaint plus de céphalée, mais quelquefois impression de fatigue des membres inférieurs.

18 avril, une numération accuse les chiffres suivants :

Globules rouges : 4.750.000.

Taux d'hémoglobine : 90 %.

Il se sent toujours bien, en particulier il présente plus de liberté de mouvements des membres inférieurs.

Petite réaction urticarienne dans les premiers jours de la semaine, disparue rapidement.

22 avril, accuse une tendance au sommeil après les repas.

Son teint est beaucoup plus clair, il a perdu son aspect plombé.

Son sommeil est plus régulier et plus profond la nuit.

25 avril, tendance au sommeil accentuée pendant toute la journée, mais se sent bien, il marche plus facilement, il a fait une longue marche sans fatigue, plus de réaction urticarienne.

A cette date, arrêt de la vagotonine après 19 jours de traitement effectif.

29 avril.

Globules rouges : 4.560.000.

Taux d'hémoglobine : 91 %.

Le malade a ressenti une légère aggravation des symptômes depuis l'arrêt de la vagotonine, mais sans comparaison avec la différence qu'il ressentait après suspension de foie.

Actuellement, il marche toujours facilement, seulement il a une légère sensation d'engourdissement le matin, de la jambe et du pied. La digestion est un peu plus difficile : gaz, éructations après les repas. Il dort un peu moins bien, s'éveillant deux fois la nuit. Le soir le pouls est plus rapide. Le teint est un peu moins clair que le jour.

1^{er} mai.

Globules rouges : 4.250.000.

Taux d'hémoglobine : 87 %.

Il est plus fatigué, il dit se trouver dans la situation où il était quand il était équilibré au foie de veau. Il prend de nouveau de la vagotonine le 2 mai après 6 jours d'arrêt.

Du 2 au 5 mai, fatigue généralisée. Il dort bien mais a des difficultés de circuler en ville et même de se tenir debout, puis à partir du 5 son état général redevient meilleur, son teint s'éclaircit. Il reste un peu d'engourdissement le soir dans les membres inférieurs.

Le 8 mai, numération 4.560.000.

Le 19 mai, numération 4.510.000.

Il a été fatigué par la chaleur. Il présente de la difficulté à la marche survenant à l'heure la plus chaude de la journée. Urticaire la nuit du 18 au 19 mai.

Le 22 mai. 4.530.000 globules.

Le 29 mai. 4.470.000 globules.

Le malade cesse la vagotonine pour reprendre le foie.

Le 6 juin 3.410.000 globules.

Taux d'hémoglobine : 66 %.

Après 8 jours de foie et d'hépatrol buvable, il se sent moins bien, la fatigue est plus rapide, léger engourdissement des jambes.

Le retour au foie de veau a eu pour conséquence une chute des globules de 4.530.000 à 3.410.000, soit 1.120.000 en 6 jours.

*
* *

Le petit nombre d'observations que nous publions ne nous permet pas de tirer des conclusions formelles relatives aux indications thérapeutiques principales de la vagotonine.

Nous ne les apportons que comme une première contribution à l'étude de l'application de cette hormone au traitement des anémies.

Nous ne croyons pas pouvoir mieux conclure cette étude qu'en rapportant le fragment suivant de la note de MM. Santenoise, Drouet et Grandpierre, à l'Académie de Médecine, le 4 juin 1935.

« Il apparaît tout d'abord que la vagotonine est susceptible chez l'homme d'agir efficacement sur l'hématopoïèse et en particulier la régénération des globules rouges.

« Son activité semble s'exercer assez rapidement, même dans les cas d'anémie accentuée, comme en témoigne l'observation d'anémie post-hémorragique où le malade qui aurait certes pu guérir par ses moyens

habituels est passé en 25 jours seulement, sans aucun traitement ou régime adjuvant, de 870.000 globules rouges à 4.120.000.

« Dans l'observation n° 6, d'anémie à type pernicieux de M^{lle} B..., les résultats paraissent tout aussi démonstratifs. Cette anémie grave, de cause ignorée, réagissait mal aux extraits de foie et d'estomac. Elle disparut avec la vagotonine et se maintint malgré des arrêts assez longs.

« Il y a lieu d'autre part de souligner l'élévation du taux d'hémoglobine parallèlement à l'élévation du nombre des globules rouges. »

CHAPITRE III

Preuves de l'Action physiologique de la Vagotonine sur la Teneur du Sang en Hématies

Nous nous proposons d'étudier ici les modifications de la teneur du sang en hématies chez l'animal privé de sa sécrétion physiologique de vagotonine par ablation du pancréas.

Toutefois, comme cette glande secrète également l'insuline, et comme le dépancréaté ne peut être maintenu en survie prolongée que si on lui administre cette hormone, il est nécessaire de rechercher au préalable l'action de l'insuline sur l'hématopoïèse.

C'est pourquoi nous diviserons ce chapitre en deux parties :

La première traitera de l'action des injections répétées d'insuline sur la teneur du sang en hématies chez l'animal normal.

La seconde étudiera cette même teneur chez le chien dépancréaté soumis, dans une première série d'expériences, à des injections d'insuline seule, et dans une seconde série, d'insuline associée à la vagotonine.

II. - Action de l'Insuline parfaitement purifiée sur la Teneur du Sang en Globules rouges ⁽¹⁾

Dans notre introduction, nous avons signalé que des divergences notables s'étaient élevées entre les auteurs, relatives à l'action de cette hormone sur la teneur du sang en hématies.

Banting et Best, Nitzescu et Mangiuca n'avaient observé aucune variation du nombre des globules rouges sous l'action de l'insuline. Mazzocco et Morera, Schmitt et Sraatschian, Beloussow avaient signalé une diminution de leur nombre de l'ordre de 15 %, tandis que Levine et Kolars, Drabkin et Edwards, Olmsted et Taylor avaient noté une augmentation du nombre des hématies.

Des résultats aussi contradictoires s'expliquent peut-être par le fait que les extraits insuliniens préparés

(1) Cf. GRANDPIERRE et GROGNOT. — C. R. Soc. Biol., 1937, CXXVI, p. 350.

entre 1922 et 1931, période pendant laquelle ont été effectuées ces expériences, ne possédaient pas un degré de purification très poussée et qu'ils renfermaient sans doute, outre l'insuline, bien d'autres substances d'origine pancréatique — et en particulier de la vagotonine, dont le Professeur Santenaise a démontré la présence dans certains échantillons d'insuline de cette époque — et dont l'action venait s'ajouter à celle de l'hormone à étudier.

C'est pourquoi les expériences suivantes ont été effectuées en utilisant une insuline parfaitement purifiée, préparée selon la technique de MM. Santenaise, Mlles Brieu, Fuchs et M. Stankoff.

Elles ont porté sur 5 lapins et 6 cobayes. Ils ont reçu quotidiennement de l'insuline en injections sous-cutanée, à doses variables et indiqué dans chaque protocole d'expérience. Celles-ci ont été effectuées avec la même minutie que nous avons décrite en détails au sujet de l'étude de la vagotonine. Or, quelle qu'ait été la durée de l'expérience et l'intensité des doses utilisées, il n'a pas été possible de mettre en évidence de variations du nombre des globules rouges chez les animaux ainsi traités. C'est ce que démontrent les expériences que nous allons relater et dont nous grouperons ensuite les résultats en un tableau.

Groupe des lapins.

1) *Lapin n° 1/31. Poids 3 kgs.*

Ce lapin reçoit une dose de 1 cc. par kilo d'une solution d'insuline contenant 1/10 de mgr. d'insuline au centimètre cube. Cette dose est faite en deux fois (1,5 cc. chaque fois).

Durée de l'expérience 5 jours, du 28 février au 5 mars.

<u>DATES</u>	<u>NUMÉRATIONS</u>	
28 fév. 1936	4.680.000	globules rouges
3 mars	4.600.000	—
4 —	4.820.000	—
5 —	4.730.000	—

2) *Lapin n° 1/33. Poids 3 kgs.*

Même technique.

Durée de l'expérience 5 jours, du 28 février au 5 mars.

28 fév. 1936	4.730.000	globules rouges
5 mars	4.750.000	

Le groupe de lapins suivant a été traité à l'insuline à la dose de 1 unité par kilo et par jour.

<u>DATES</u>	<u>(3)n°40/45</u>	<u>(4)n°40/29</u>	<u>(5)n°7/79</u>
15 mars 1936	4.510.000	5.460.000	4.100.000
18 —	4.410.000	5.200.000	4.110.000
20 —	4.480.000	5.300.000	3.950.000

Groupe des cobayes.

1) *Cobaye* n° 662. Poids 0 k. 400.

Durée de l'expérience 8 jours, du 23 juin au 1^{er} juillet.

Reçoit 1 cc. d'insuline contenant 1/2 unité d'insuline au cc. par kilo et par jour.

DATES	NUMÉRATIONS	HÉMATIES GRANULO FILAMENTEUSES
23 juin	4.510.000	1,8 %
1 ^{er} juillet	4.590.000	1,9 %

2) *Cobaye* n° 797. Poids 0 k. 410.

Durée de l'expérience 10 jours, du 24 juin au 3 juillet.

Même technique.

24 juin 1936	4.690.000	1,3 %
1 ^{er} juillet	4.600.000	1,7 %
3 —	4.695.000	

3) *Cobaye* n° 799. Poids 0 k. 370.

Durée de l'expérience 6 jours. Même technique.

24 juin 1936	4.430.000
30 —	4.410.000

4) *Cobaye* n° 63. Poids 0 k. 380.

Durée de l'expérience 5 jours. Même technique.

24 juin 1936	4.510.000	1,6 %
29 —	4.470.000	1,8 %

5) Cobaye n° 795. Poids 0 k. 410.

Durée de l'expérience 4 jours. Même technique.

DATES.	NUMÉRATIONS.	HÉMATIES GRANULO- FILAMENTEUSES.
26 juin 1936	4.470.000	1,4 %
30 —	4.410.000	1,5 %

6) Cobaye n° 810. Poids 0 k. 450.

Durée de l'expérimentation 23 jours. Même technique.

2 nov. 1936	4.490.000
17 —	4.550.000
20 —	4.380.000
25 —	4.500.000

Les résultats peuvent être synthétisés dans le tableau suivant :

Lapin. Injection quotidienne de 1 unité par kgr.

N°	AVANT INSULINE. APRÈS 3 JOURS. APRÈS 6 JOURS		
3	4.510.000	4.410.000	4.480.000
4	5.460.000	5.200.000	5.300.000
5.	4.100.000	4.110.000	3.950.000

Injection quotidienne de 1/10 mmgr./kgr.

N°	AVANT INSULINE. APRÈS 20 JOURS.	
1	4.680.000	4.730.000
1	4.730.000	4.750.000

Cobaye. Injection quotidienne de 1/2 unité/kgr.

N°	AVANT INSULINE.	APRÈS INSULINE.	DURÉE.
5	4.470.000	4.410.000	4 jours
4	4.510.000	4.470.000	5 —
3	4.430.000	4.410.000	6 —
2	4.690.000	4.600.000	7 —
1	4.510.000	4.550.000	8 —
6	4.490.000	4.550.000	15 —
	4.490.000	4.380.000	18 —
	4.490.000	4.500.000	23 —

L'examen de ce tableau montre qu'il ne se produit pas sous l'influence de l'insuline parfaitement purifiée, de variations du nombre des globules rouges. On ne constate pas non plus de modification régulière et nette du nombre des hématies granulo-filamenteuses, contrairement à ce que nous avons observé sous l'influence de la vagotonine.

Il est donc logique de penser que les polyglobulies signalées par les auteurs précédents sont dues à la présence de vagotonine dans les échantillons d'insuline employées.

Ce point éclairci, il est possible de passer à l'étude de la teneur du sang en hématies chez l'animal dépancraté, auquel il est nécessaire d'administrer de l'insuline.

II. - Étude de la Teneur du Sang en Hématies chez les Chiens dépancréatés

Il ne semble pas, avons-nous écrit dans notre introduction, que jusqu'à ce jour, cette question ait fait l'objet d'études systématiques. Avant la découverte de l'insuline, il s'avérait en effet impossible de maintenir en survie prolongée l'animal sur lequel l'opération avait été tentée.

Cependant, dès 1913 et donc avant la découverte de cette hormone, Pavlow concluait qu'après cette intervention on observe chez le chien une concentration du sang par déshydratation avec augmentation proportionnelle du nombre des globules rouges, mais diminution de la valeur globulaire.

Kozawa, en 1919, apporta des conclusions analogues.

Après la découverte de l'insuline, les études d'animaux dépancréatés et maintenus en survie grâce à cette hormone paraissent établir qu'il se produit en général une diminution du nombre des hématies.

Toutefois, les résultats apportés par les divers expérimentateurs ne sont pas concordants.

(1) Cf. SANTENOISE, FRANCK, GRANDPIERRE et VIDACOVITCH.
— C. R. Soc. Biol., 1937, CXXVI, p. 354.

Ainsi Nitzescu et Mangiuca en 1924 n'observèrent dans ces conditions aucune variation du nombre de ces éléments.

En 1927, Mayer-Bisch et Bock notèrent chez 15 chiens, une diminution du nombre des hématies et du taux de l'hémoglobine.

Loubatières, en 1924, a observé également une anémie intense chez 3 chiens dépancréatés dans le laboratoire de Hédon.

La question a donc été reprise dans le laboratoire du Professeur Santenoise, en utilisant une insuline préparée selon sa méthode.

Les observations ont porté sur 27 chiens reconnus parfaitement sains, dépancréatés totalement en un temps.

De multiples soins de propreté ont été pris pour éviter l'infection de la plaie opératoire et les risques d'erreurs qui en eussent découlé. Les mesures n'ont commencé qu'après la cicatrisation de celle-ci.

Durant tout le temps de l'expérience, l'animal, enfermé dans une cage individuelle, était maintenu à un régime constant et équilibré (viande, bouillie, pain, lait, sucre, chlorure de sodium) mais sans adjonction de pancréas cru et frais. Comme le montrera une expérience ultérieure, le pancréas absorbé per os, est capable d'accroître le nombre des globules rouges. L'animal recevait en outre à boire à discrétion.

Les mesures ont été effectuées selon les méthodes classiques à l'aide de la cellule de Malassez pour l'étude

du nombre des globules rouges et de l'hémoglobini-mètre de Sahli pour celle du taux de l'hémoglobine.

Elles ont été faites avant pancréatectomie et poursuivies pendant un certain temps après l'opération.

Nous diviserons cette étude en deux paragraphes :

1) A un premier groupe de chiens on a administré uniquement de l'insuline parfaitement purifiée. On a étudié alors les répercussions sur le nombre des globules rouges du déficit de cette hormone.

2) Un deuxième groupe reçut outre de l'insuline, de la vagotonine afin de déterminer les corrections qu'apporte cette hormone aux modifications globulaires observées.

Etude de la Teneur du Sang en Hématies chez le Dépancraté recevant seulement de l'insuline

Cette étude porte sur 19 animaux chez lesquels on a procédé à l'ablation totale du pancréas. On leur a administré ensuite quotidiennement de l'insuline purifiée en injections sous-cutanées, en quantité exactement suffisante pour réduire la glycosurie qui était dosée quotidiennement par analyse de l'urine.

On a constaté alors une diminution progressive et intense du nombre des hématies, même chez ceux qui cicatrisaient rapidement et dont l'état général semblait parfait.

Cette hypoglobulie peut atteindre une valeur inférieure de 2.000.000 aux chiffres présentés par l'animal avant l'opération.

Parallèlement à la diminution du nombre des hématies on note une diminution importante du taux de l'hémoglobine.

Par ailleurs, l'étude de l'indice réfractométrique du sérum permet d'éliminer l'hypothèse d'une hypoglobulie par dilution. Il ne saurait par ailleurs non plus s'agir d'une anémie provoquée par l'insuline, qui, nous venons de le voir, ne possède pas cette propriété.

Il s'agit donc bien dans ces cas d'anémies vraies.

Pour faire la preuve de ces divers points, nous donnerons :

1) D'abord un tableau indiquant le nombre d'hématies et le taux d'hémoglobine avant et après l'intervention;

2) A titre d'exemple l'observation détaillée de quelques animaux.

3) Quelques exemples de variations de l'indice réfractométrique du sérum.

Tableau indiquant les variations du nombre des globules rouges avant et après pancréatectomie.

Noms des chiens	Avant pancréatectomie		Après paneréatectomie		Nombre de jours
	Nombre d'hématies	Taux d'hémoglobine	Nombre d'hématies	Taux d'hémoglobine	
Chantilly	5.830.000		5.220.000		5
Hund	5.320.000		4.840.000		6
Nénette	6.440.000		5.260.000		6
Gédéon	6.990.000	96 %	6.490.000	90 %	8
Coton	6.850.000	95 %	5.750.000	90 %	9
Vesoul	5.950.000		4.670.000		9
Astrakan	6.300.000		5.060.000		10
Casimir	6.160.000	96 %	5.390.000	70 %	10
Compiègne	5.830.000		4.450.000		13
Jardin	5.640.000	76 %	4.850.000	60 %	13
Adolphe	5.150.000	66 %	3.440.000	49 %	14
Greffon	5.970.000		4.150.000		16
Castor	6.630.000	94 %	4.780.000	70 %	20
Oscar	5.760.000	90 %	4.450.000	62 %	24
Faticune	5.430.000		4.370.000		31
Loulou	5.860.000	77 %	4.960.000	70 %	32
Quiqui	6.310.000	78 %	4.950.000	60. %	34

Dans ce tableau, nous avons cherché à mettre en évidence l'anémie intense et la diminution du taux de l'hémoglobine qui se produisent chez le dépancréaté maintenu en survie par l'insuline.

Ces conclusions d'ailleurs, nous allons les retrouver en détails dans les expériences que nous allons rapporter.

Exemples détaillés.

Quiqui.

DATES	NUMÉRATIONS	TAUX D'HÉMOGLOBINE
15 janv. 1936	6.310.000	78 %
15 —	<i>Pancréatectomie. Insuline.</i>	
28 —	4.950.000	63 %
9 février	4.870.000	62,5 %
14 —	5.240.000	60 %
20 —	4.590.000	60 %

Loulou.

17 mars 1936	5.860.000	77 %
17 —	<i>Pancréatectomie. Insuline.</i>	
31 —	4.960.000	70 %
18 avril	5.000.000	72 %

Jardin.

28 mai 1936	5.640.000	76 %
28 —	<i>Pancréatectomie. Insuline.</i>	
5 juin	4.910.000	64 %
10 —	4.850.000	60 %

Poux.

12 avril 1936	<i>Pancréatectomie. Insuline.</i>	
27 —	5.960.000	
27 mai	5.370.000	
18 juin	4.270.000	

Praline.

27 avril 1937	<i>Pancréatectomie. Insuline.</i>	
26 mai	5.780.000	
16 juin	5.580.000	

Exemple des variations de l'indice réfractométrique
du sérum chez ces animaux.

Praline.

DATES	INDICES
27 avril (avant pancréatectomie)	n = 1.34603
27 — Pancréatectomie.	
29 —	n = 1.34541
1 ^{er} mars	n = 1.34639
3 —	n = 1.34583
11 —	n = 1.34713
20 —	n = 1.34696
26 —	n = 1.34685

Poux.

12 avril.	Pancréatectomie.	
5 mai		n = 1.34645
12 —		n = 1.34722
21 —		n = 1.34713

Les variations de ces indices sont, on le voit, trop faibles pour permettre l'hypothèse d'une hypoglobulie par dilution.

*
**

De cette étude, nous pouvons donc tirer les conclusions suivantes :

Chez l'animal dépancraté, maintenu en survie et parfaitement aglycosurique grâce à un régime équilibré, dépourvu de pancréas, et à des injections quoti-

diennes d'insuline, et dont l'état général semble satisfaisant, on note de façon constante une anémie :

- progressive,
- intense,
- non attribuable à une dilution ni à l'action de l'insuline.

Il reste à étudier quelle va être dans ces conditions l'action de la vagotonine. Ce sera l'objet de ce dernier paragraphe.

Etude de la Teneur du Sang en Hématies chez le Dépancréaté recevant de la Vagotonine associée à l'Insuline

Pour faire la preuve que l'anémie étudiée précédemment est bien sous la dépendance d'un déficit en vagotonine, il faut que celle-ci se montre capable de la corriger efficacement.

Ce test est nécessaire.

Pour y répondre, on a eu recours à deux sortes d'expériences.

A un premier groupe de chiens traités à l'insuline seule jusqu'à production d'une anémie intense, on a injecté de la vagotonine.

A un second groupe on a associé dès pancréatectomie la vagotonine à l'insuline.

Ce sont ces deux éventualités que nous allons envisager séparément.

ACTION DE LA VAGOTONINE SUR L'ANÉMIE DES DÉPANCRÉATÉS.

Aux animaux suivants, maintenus en survie grâce à l'insuline et porteurs d'une très grosse anémie, on a administré de la vagotonine en injections sous-cutanées à la dose de 1 mmgr/kilo, sauf au second qui en reçut per os.

Comme le démontrent les résultats que nous allons rapporter, on ne tarde pas dans ces conditions à voir le nombre des globules rouges subir une augmentation remarquable et même à revenir au nombre d'hématies constatées antérieurement à l'opération.

L'un d'entre eux même a dépassé ce chiffre de 80.000 unités.

Parallèlement à l'augmentation du nombre des globules, on voit croître à nouveau le taux de l'hémoglobine qui s'était abaissé après l'intervention.

Nous allons donc d'abord étudier en détail les expériences.

Ensuite nous condenserons le résumé en un tableau:

Gueulard.

<u>DATES</u>	<u>NUMÉRATIONS</u>	<u>TAUX D'HÉMOGLOBINE</u>
6 avril 1936	5.250.000	85 %
<i>Pancréatectomie, Insuline.</i>		
3 mai	4.350.000	65 %
10 —	4.740.000	63 %
22 juin	3.850.000	62 %
23 —	<i>Vagotonine et insuline.</i>	
9 juillet		
	4.450.000	

Dick.

24 avril 1936	6.050.000	76 %
24 —	<i>Pancréatectomie. Insuline.</i>	
9 mai	5.010.000	72 %
15 —	4.220.000	60 %
19 —	4.250.000	62 %
19 —	<i>Vagotonine per os et insuline.</i>	
29 —	4.610.000	
29 —	<i>Arrêt de la vagotonine.</i>	
6 juin	3.730.000	55 %
6 —	<i>Vagotonine en injection et insuline.</i>	
13 —	4.270.000	60 %
20 —	4.150.000	58 %
2 juillet	4.300.000	

Eléonore.

20 mai 1936	6.100.000	93 %
20 —	<i>Pancréatectomie. Insuline.</i>	
29 —	5.540.000	75 %
9 juin	4.540.000	58 %
15 —	4.400.000	
22 —	4.290.000	51 %
29 —	4.260.000	
30 —	<i>Vagotonine et insuline.</i>	
16 juillet	4.320.000	

Faticune.

30 oct. 1936	5.150.000	
	<i>Pancréatectomie. Insuline.</i>	
7 novembre	5.430.000	
23 —	4.880.000	
28 —	4.150.000	
30 —	4.370.000	
31 —	<i>Vagotonine et insuline.</i>	

DATES	NUMÉRATIONS
4 décembre	4.720.000
10 —	4.880.000
15 —	5.100.000

Griffon.

26 nov. 1936	<i>Pancréatectomie. Insuline.</i>	
30 —		5.970.000
4 décembre		5.220.000
12 —		4.150.000
	<i>Vagotonine et insuline.</i>	
17 —		4.180.000
21 déc. 1936		4.060.000
5 janvier		4.360.000

Fil.

DATES	NUMÉRATIONS	TAUX D'HÉMOGLOBINE
19 fév. 1937	5.200.000	
	<i>Pancréatectomie. Insuline.</i>	
6 mars	4.700.000	77 %
10 —	4.700.000	
15 —	4.930.000	70 %
15 —	<i>Vagotonine et insuline.</i>	
10 avril	5.280.000	78 %

*
**

Dans l'expérience suivante, on a donné à l'animal du pancréas frais et cru per os, associé à l'insuline en injections sous-cutanées.

Oscar.

7 mai 1936	5.760.000	90 %
	<i>Pancréatectomie. Insuline.</i>	
15 —	4.470.000	72 %
19 —	4.450.000	70 %
	<i>Pancréas per os et insuline.</i>	
27 —	4.870.000	62 %

Cette expérience prouve que l'administration de pancréas per os est susceptible d'être de provoquer, comme la vagotonine (et peut-être parce qu'il en contient, cette hormone étant bien extraite de cette glande), une augmentation du nombre des globules rouges du sang.

Cette constatation explique pourquoi, contrairement à d'autres expérimentateurs, nous nous sommes abstenus d'en donner à nos animaux.

*
**

Le tableau suivant est destiné à mettre en relief la correction importante de l'anémie sous l'influence de la vagotonine. Les exemples des chiens Faticune et Fil ne laissent pas d'être très démonstratifs.

Noms	Nombre d'hématies avant pancréatectomie	Leur nombre après insuline	Leur nombre après insuline + vagotonine	Nombre de jours de vagotonine
Dick	6.050.000	4.250.000	4.610.000	10
Faticune	5.150.000	4.370.000	5.100.000	15
Eléonore	6.100.000	4.260.000	4.320.000	17
Gueulard	5.280.000	3.850.000	4.450.000	17
Fil	5.220.000	4.930.000	5.280.000	20
Griffon	5.970.000	4.150.000	4.360.000	24

L'animal suivant a reçu du pancréas per os aux fins de comparaisons.

Oscar	5.760.000	4.450.000	4.870.000	8
-------	-----------	-----------	-----------	---

*
**

Parallèlement à celui du nombre des hématies, on peut constater un accroissement du taux de l'hémoglobine, comme en font foi les exemples suivants.

TAUX D'HÉMOGLOBLINE		MOMBRE DE JOURS DE VAGOTONINE.
APRÈS INSULINE.	APRÈS VAGOTONINE.	
Dick : 55 %	60 %	7
Fil : 70 %	78 %	25

ACTION DE LA VAGOTONINE ADMINISTRÉE DÈS PANCRÉATECTOMIE.

Si, dès pancréatectomie, on associe la vagotonine à l'insuline, on ne voit plus apparaître d'anémie quelle que soit la durée pendant laquelle on poursuive l'expérience.

Les deux exemples que nous allons citer, déjà publiés par MM. Santenoise, Grandpierre, Franck et Vidacovitch (1) sont très démonstratifs.

Ils se rapportent à deux chiens ayant reçu dès la pancréatectomie de la vagotonine, l'un per os, l'autre en injections sous-cutanées, qui, par ces deux voies, s'est montrée active.

(1) Cf. C. R. Soc. Biol. 1937, CXXVI, p. 354.

Vagotonine per os.

Chien pancréatectomisé le 30 avril 1937. Il reçoit de l'insuline en injection sous-cutanée et de la vagotonine per os.

Avant pancréatectomie	5.550.000	globules rouges
30 janvier : <i>Pancréatectomie. Insuline et vagotonine.</i>		
11 février	5.250.000	—
5 mars	5.570.000	—
8 avril	5.550.000	—
15 mai	5.400.000	—
12 juin	5.450.000	—
7 juillet	5.580.000	—

Vagotonine sous-cutanée.

Animal dépancraté le 9 février 1937. Il reçoit de la vagotonine et de l'insuline en injection sous-cutanée quotidienne.

Avant pancréatectomie	5.580.000	globules rouges
9 février. <i>Pancréatectomie. Insuline et vagotonine.</i>		
18 —	5.580.000	—
5 mars	5.360.000	—
18 juin	5.460.000	—
9 juillet	5.520.000	—

Il y a bien là la preuve que l'anémie constatée chez le dépancraté maintenu en survie à l'aide de l'insuline seule est bien sous la dépendance d'un déficit de vagotonine.

Conclusions

L'insuline parfaitement purifiée est sans action sur la teneur du sang en hématies chez l'animal normal.

Chez l'animal dépancréaté : maintenu en survie parfaitement aglycosurique grâce à l'insuline pure et à un régime parfaitement équilibré, sans pancréas cru et frais per os, même chez les sujets dont l'état général est bon, il se développe une anémie intense. La diminution du nombre des globules est de l'ordre de 1 à 2 millions par rapport aux chiffres normaux.

Cette anémie n'est pas sous la dépendance d'une dilution de sang, ainsi que le démontre l'étude de l'indice réfractométrique du sérum.

Parallèlement à la diminution du nombre des hématies on note une baisse importante du taux de l'hémoglobine.

Chez l'animal ainsi anémié, lorsqu'on administre de la vagotonine, on ne tarde pas à voir le nombre des hématies augmenter et tendre vers leur chiffre initial, qu'il peut même dépasser légèrement. Si l'administration de vagotonine associée à l'insuline est faite dès l'opération, on n'observe plus d'anémie.

De ces constatations, il ressort que le pancréas joue un rôle important dans la régulation physiologique de la teneur du sang en globules rouges, et ce, par l'intermédiaire de la vagotonine.

Conclusions

1° La vagotonine administrée à l'animal normal (lapin, cobaye, chien) en injection sous-cutanée, provoque une augmentation du nombre des hématies.

2° Cette augmentation présente les caractères suivants :

— elle n'est pas immédiate et ne débute que vers le troisième jour;

— elle est progressive et nécessite, pour atteindre son maximum, une vingtaine d'injections;

— elle est intense, en moyenne, de 1.000.000 de globules au mm^2 supérieure aux chiffres initiaux;

— elle est physiologique, ne dépassant pas de plus de 1.800.000 la moyenne de l'espèce envisagée;

— elle est très stable, et, le plus souvent, longtemps après l'arrêt des injections, on peut retrouver des chiffres d'hématies notablement supérieurs aux chiffres initiaux;

3° C'est une augmentation réelle du nombre des hématies, car :

— elle n'est pas due à une spléno-contraction, ainsi que le démontrent les études oncographiques ;

— elle n'est pas sous la dépendance d'une concentration de la masse sanguine, ainsi que le prouvent l'étude de l'extrait sec et de l'indice réfractométrique du sérum ;

— elle est caractérisée par l'apparition dans le sang d'une augmentation du nombre des hématies granulo-filamenteuses, ainsi que d'une anisocytose et d'une polychromatophilie témoins de l'excitation des organes hématopoiétiques.

4° L'action de la vagotonine est susceptible de se faire sentir chez les sujets mis expérimentalement en état d'hypoglobulie.

L'administration de cette hormone est alors susceptible de ramener le nombre des hématies à leur valeur initiale et même, comme chez l'animal normal, de la leur faire dépasser.

5° Par contre, l'insuline est sans action sur la teneur du sang en hématies chez l'animal normal.

Elle ne peut empêcher l'hypoglobulie de se produire chez l'animal dépancréaté.

6° La vagotonine administrée à l'animal dépancréaté est capable de corriger l'anémie qui s'observe régulièrement chez ces animaux lorsqu'ils sont traités par l'insuline seule et empêche la production de l'anémie lorsqu'elle est administrée de suite après pancréatectomie.

BIBLIOGRAPHIE

- ARLOING, JOSSERAND et CRARACHON. — Modifications globulaires sanguines provoquées chez le lapin par l'injection de tissu pancréatique broyé (*Compte rendu de la Société de Biologie*, 1929, t. 102, p. 772).
- BANTING et BEST. — The internal secretion of the pancreas (*Journ. of Laboratory and clinical medicine*, 1922, t. 7, p. 251).
- BELOUSSOW. — Ssoweremennaja chirurgia (Leningrad, 1925, t. I, p. 145).
- BINET, BROcq et UNGAR. — Le syndrome humoral dans la pancréatite hémorragique (*Presse Médicale*, 1929, t. 52, p. 848).
- BRUGSH. — Anoemie bei chronischen Pankreaskrankungen. (*Deutsch. Arch. Klin. Medizin*, 1932, C. L. XXIII, p. 199).
- DRABKIN and EDWARDS. — The production of anhydroemia with insuline (*American Journ. of Physiology*, 1924, t. 70, p. 273).
- GRANDPIERRE et GROGNOT. — Action de la vagotonine sur la teneur du sang en hématies chez le lapin normal (*C. R. de la Société de Biologie*, 1^{er} fév. 1936, t. 121, p. 398).
- Action de la vagotonine sur l'anémie expérimentale du lapin (*Compte Rendu de la Société de Biologie*, 28 mars 1936, t. 121, p. 1262).
- Action de la vagotonine sur la teneur du sang en hématies chez le cobaye (*Compte Rendu de la Société de Biologie*, 14 décembre 1936, t. 124, p. 122).
- Action de l'insuline sur la teneur du sang en hématies (*Compte Rendu de la Société de Biologie*, 5 juillet 1937, t. 126, p. 350).

- HERMANN, MERKLEN, SANTENOISE et VIDACOVITCH. — Etude oncographique comparée de l'action de la vagotonine et de diverses substances d'origine pancréatique (*C. R. de la Soc. de Biologie*, 14 mars 1933, t. 112, p. 1358).
- HALDANE et KAY. — The production of anhydremia with Insuline (*American Journ. of Physiology*, 1924, t. 70, p. 273).
- IWAI. — Die Wirkung des Insulines auf die Blutplattchenzahl und dem Schilddrüsenhormon (*Journal de Physiologie*, 1927, t. 25, p. 589).
- LEGA. — L'influenza del l'insuline su gli elementi figurati del sange su la velocita di sedimentazione dei G. R. et sul tempo di emorragie e di coagulazione (*Arch. Farm.* LI, I, 23. 1 septembre 1930).
- LEWINE and KOLARS. — The effect of insuline on the morphological blood picture (*Proceedings Society of Experimental Biology and Medicine*, 1924. t. 22, p. 169).
- LOUBATIÈRES. — Elévation du quotient respiratoire et utilisation du sucre dans le diabète pancréatique expérimental (*Arch. de la Soc. de Méd. de Montpellier*, août 1934).
- LOUYOT. — Un cas d'anémie traité par la vagotonine (*Revue Médicale de Nancy*, 1^{er} janvier 1936, LXIV, n 1).
- MAYER-BISCH et Dorothea Bock. — Einfluss des Pankreasextirpation auf die Zusammensetzung von Blut und Urin (*Zeitung für Gesellschaft Experimental Medizin*, 1924, t. 54, p. 131).
- MAZZOCCO et MORERA. — Accion de la insulina sobre la composicion de la sangre (*Compte rendu de la Société Argentine de Biologie*, 3 avril 1924, et de la *Société Médicale Argentine*, juin 1924).
- NETTRE (Claude). — Preuves physiologiques du caractère hormonal de la vagotonine (*Thèse de Nancy*, 1934).
- NITZESCU et MANGIUCA. — Insuline et équilibre hémoleucocytaire (*Compte rendu de la Société Roumaine de Biologie*, 19 avril 1924).
- OLMSTED and TAYLOR. — The effect of insulin on the blood (*American Journal of Physiology*, 1924, t. 70, p. 273).

PAVLOW. — Modifications du sang après ablation du pancréas (*Thèse de Karkoff*, 12 mars 1914).

SANTENOISE, DROUET et GRANDPIERRE. — Action de la vagotonine sur l'anémie. Recherches préliminaires (*Bulletin de l'Académie de Méd.*, 4 juin 1935, CXIII, n° 21).

SANTENOISE, FRANCK, GRANDPIERRE et VIDACOVITCH. — Effets de l'ablation du pancréas sur la teneur du sang en hématies (*Compte Rendu de la Société de Biologie*, 5 juillet 1937, t. 126, p. 354).

SANTENOISE, M^{lle} BRIEU, STANKOFF. — Préparation de vagotonine parfaitement débarrassée d'insuline (*Compte Rendu de la Société de Biologie*, 17 février 1936, t. 121, p. 1420).

SANTENOISE, Th. BRIEU, FUCHS et STANKOFF. — Préparation d'insuline cristallisée parfaitement débarrassée de vagotonine (*Compte Rendu de la Société de Biologie*, 1936, t. 121, p. 1565).

SCHMITT et SRAATSCHIAN. — Einflüs des Insulines auf den Morphologischen und Chemischen Blutbestand (*Zeitung für die gesamte experimentelle Medizin*, 1927, t. 54, p. 199).

VARGA. — L'insuline dans le traitement des anémies pernicieuses (*Deutsch Medizinisch Wochenschr.*, mars 1929).

WALINSKI. — Traitement de l'anémie pernicieuse par la méthode de Walinski (*Société Médicale des Hôpitaux*, 15 juillet 1927. Appréciation par MM. Weill et Rathery).



TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	7
INTRODUCTION	9
CHAPITRE I ^{er} :	
Action de la vagotonine sur la teneur du sang en hématies chez l'animal normal	17
Technique	17
1) <i>Action de la vagotonine sur la teneur du sang en hématies chez le lapin normal</i>	21
Etude du début du phénomène	22
Modifications du nombre des globules rouges à la suite d'injection quotidiennes de vago- tonine	24
Etude des variations du pourcentage des héma- ties granulo-filamenteuses	42
Conclusions	45
2) <i>Action de la vagotonine sur la teneur du sang en hématies chez le cobaye normal</i>	46
Etude du début du phénomène	47
Modifications du nombre des globules rouges à la suite d'injections quotidiennes de va- gotonine	48

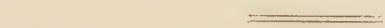
Etude des hématies granulo-filamenteuses.....	54
Conclusions	57
3) <i>Action de la vagotonine sur la teneur du sang en hématies chez le chien normal</i>	58
Etude du début du phénomène	59
Etude de l'action d'injections répétées de vago- tonine	59
Conclusions.	64
Conclusions générales des expériences relatives à l'action de la vagotonine sur la teneur du sang en hématies chez l'animal normal	65

CHAPITRE II :

Action de la vagotonine chez des sujets en état d'hypo- globulie	67
1) <i>Action de la vagotonine sur l'anémie expérimen- tale du lapin</i>	68
Anémie par hémorragie expérimentale	68
Anémie expérimentale provoquée par le plomb	72
Technique	72
Action de la vagotonine	75
Conclusions	82
2) <i>Action de la vagotonine sur des anémies en cli- nique</i>	83
Etats anémiques légers et moyens	84
Anémie grave post-hémorragique	89
Anémies cryptogénétiques	91

CHAPITRE III :

Preuves de l'action physiologique de la vagotonine sur la teneur du sang en hématies	111
1) <i>Action de l'insuline parfaitement purifiée sur la teneur du sang en globules rouges</i>	112
2) <i>Etude de la teneur du sang en hématies chez les chiens dépancréatés</i>	118
Dépancréaté recevant seulement de l'insuline..	120
Dépancréaté recevant de la vagotonine associée à l'insuline	125
Action de la vagotonine sur l'anémie des dé- pancréatés	126
Action de la vagotonine administrée dès pancréatectomie	130
Conclusions	131
CONCLUSIONS	133
BIBLIOGRAPHIE.	137



Vu :

Nancy, le 16 Mai 1939.

Le Président de Thèse :

SANTENOISE.

Vu et approuvé :

Nancy, le 22 Mai 1939.

Le Doyen de la Faculté de Médecine,

L. SPILLMANN.

Vu et permis d'imprimer :

Nancy, le 22 Mai 1939.

Le Recteur de l'Académie,

BRUNTZ,

Président du Conseil de l'Université.

